Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Über die Thrombozytenausbreitung an silikonisierten Glasoberflächen bei Normalpersonen und bei Kranken mit quantitativen und qualitativen Thrombozytenstörungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Rumpeltes
aus Ragendorf (Rajka), Ungarn

1970

Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Über die Thrombozytenausbreitung an silikonisierten Glasoberflächen bei Normalpersonen und bei Kranken mit quantitativen und qualitativen Thrombozytenstörungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Rumpeltes
aus Ragendorf (Rajka), Ungarn

Ehem.Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax

Referent: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Korreferent: Professor Dr. med. Horst Brücher

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 18.9.1970

ÜBER DIE THROMBOZYTENAUSBREITUNG AN SILIKONISIERTEN GLASOBERFLÄCHEN BEI NORMALPERSONEN UND BEI KRANKEN MIT QUANTITATIVEN UND QUALITATIVEN THROMBOZYTENSTÖRUNGEN

		Seite
1.	Einleitung und Methodik	2
1.1	Einführung und Literaturhinweise	2
1.1.1	Thema der vorliegenden Arbeit	4
1.2	Technik der Ausbreitungsuntersuchung	5
1.3	Anmerkungen zur Methodik der Ausbreitungsuntersuchung	8
1.4	Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test	12
1.5	Patienten und zusätzliche Untersuchungsbefunde	13
1.6	Begriffsbestimmungen	14
2.	Ergebnisse	16
2.1	Ausbreitungsergebnisse bei 35 Normalpersonen	16
2.2	Ergebnisse bei Patienten mit quantitativen Thrombozytenstörungen	18
2.3	Besprechung der Ergebnisse bei quantitativen Thrombozytenstörungen	23
2.4	Besprechung der Ergebnisse bei 3 Plasmozytom-Fällen mit unterschiedlichen Thrombozytenzahlen	38
2.5	Verlaufsbeobachtung bei einem Fall von Morbus Werlhof vor und nach der Splenektomie	4o
2.6	Ergebnisse bei Patienten mit qualitativen Thrombozytenstörungen	43
2.7	Besprechung der Ergebnisse bei qualitativen Thrombozytenstörungen	5o

Seite

3. Diskussion 52

3.1 Beziehungen zwischen Größe und Alter der Thrombozyten 52

3.2 Ausbreitungsverhalten und Thrombozytenzahl 53

3.3 Ausbreitungsverhalten bei qualitativen Thrombozytenstörungen 58

3.4 Thrombozytenausbreitung und physiologische Gefäßabdichtung 61

4. Zusammenfassung 63

5. Literaturverzeichnis 65

Tabellenanhang 77

Bildteil

1. Einleitung und Methodik

1.1 Einführung und Literaturhinweise

Die Thrombozyten sind die kleinsten der drei Blutzellarten. Sie sind ungewöhnlich formvariabel und zerfallen außerhalb des Blutstromes rasch. Ihre Herkunft war lange umstritten, selbst dann noch, als WRIGHT (90) gezeigt hatte, daß die Thrombozyten von den Megakaryozyten gebildet werden.
Das funktionelle und morphologische Verhalten der Thrombozyten ist den jeweiligen Erfordernissen angepaßt:
So leiten sie unter Abgabe einer phospholipidartigen Substanz (Plättchenfaktor 3) die Blutgerinnung ein, lösen sich dabei auf und ermöglichen die Retraktion und damit die Verfestigung des Blutgerinnsels. Die bei diesem Vorgang der "viskösen Metamorphose" auftretenden morphologischen Veränderungen der Thrombozyten sind weitgehend bekannt (FONIO, 31; FONIO, 32; BRAUNSTEINER, 12; LÜSCHER, 62; SETNA und ROSENTHAL, 80; BETTEX - GALLAND und LÜSCHER, 4; RODMAN und MASON, 78).

Bei der Verletzung kleiner und kleinster Gefäße bewirken die Thrombozyten durch Aneinanderlagerung und Abgabe gefäßaktiver Stoffe (Serotonin) die primäre Blutstillung. Die dabei auftretenden morphologischen Phänomene wurden elektronenmikroskopisch (KJAERHEIM und HOVIG, 51; FRENCH, 33) und lichtmikroskopisch (JORGENSEN und BORCHGREVINK, 47 und 48; JORGENSEN und BORCHGREVINK, 49) untersucht.

Eine wichtige Rolle spielen die Thrombozyten auch bei der physiologischen Gefäßabdichtung. Dies geht allein daraus hervor, daß es bei hochgradiger Verminderung der Thrombozyten zum Auftreten punktförmiger Hautblutungen, sog. Petechien kommt.

Über das morphologische Verhalten der Thrombozyten bei der physiologischen Gefäßabdichtung herrscht dagegen noch

keine Klarheit. Erst in den letzten Jahrzehnten gewonnene Erkenntnisse darüber, daß sich die Thrombozyten in vitro auf ein Vielfaches ihrer Größe auszubreiten vermögen, haben die Vorstellungen über den Mechanismus der physiologischen Gefäßabdichtung erweitert.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten.

An körperfremden Oberflächen ausgebreitete Thrombozyten wurden wahrscheinlich zuerst von FENN (29) beobachtet. WOLPERS und RUSKA (88) untersuchten ausgebreitete Thrombozyten mit dem Elektronenmikroskop. Obwohl das Elektronenmikroskop zur Routinediagnostik wegen seiner Aufwendigkeit nicht geeignet war, blieb es zwei Jahrzehnte lang das brauchbarste Instrument zur Beurteilung ausgebreiteter Thrombozyten (BESSIS und BRICKA, 3; BRAUNSTEINER, 11; BLOOM, 8; KÖPPEL, 54).
BRAUNSTEINER, FELLINGER und PAKESCH (13) beschrieben nach elektronenmikroskopischen Studien Ausbreitungsstörungen der Plättchen bei der Thromboasthenie.

Nach ersten Versuchen, ausgebreitete Thrombozyten lichtmikroskopisch zu beurteilen (KÖPPEL, 53; KÖHL, 52; KREITER, 55; ZACH, 90), gaben MARX, IBROM und STANISLAWSKI (66) 1960 ein brauchbares Verfahren zur lichtmikroskopischen Untersuchung ausgebreiteter Thrombozyten an. Das Verfahren wurde von BREDDIN und BÜRCK (21) gering modifiziert, wobei Wert auf silikonisierte Glasobjektträger gelegt wurde. Nach HOLL (44) hatten sich silikonisierte Oberflächen wegen ihrer geringen Benetzbarkeit und der gleichmäßigen Feinstruktur als besonders geeignet erwiesen. Diese Methode zur Prüfung des Thrombozyten-Ausbreitungsverhaltens ist inzwischen von zahlreichen Untersuchern benutzt worden. Es hat sich dabei herausgestellt, daß es sehr verschiedenartige Ausbreitungsformen gibt.

BREDDIN und BÜRCK (21) schlugen eine Einteilung der Throm-

bozyten in sechs Ausbreitungsstadien vor, und zwar unterschieden sie vier ausgebreitete Formen: Riesenformen, Große Formen, Kleine Formen und Übergangsformen von zwei nicht ausgebreiteten Formen: Spinnenformen und Runde Formen.
Sie nahmen an, daß es sich bei den vollständig ausgebreiteten Formen um junge, vitale Thrombozyten handeln müsse, bei den nicht ausgebreiteten Formen dagegen um alte, devitale Plättchen. BREDDIN (17) konnte nachweisen, daß die an den Objektträgern haftenden Thrombozyten einen repräsentativen Querschnitt der im Plasmaansatz vorhandenen Plättchen darstellen.

Die Abhängigkeit des Thrombozytenausbreitungsvermögens von einem intakten Stoffwechsel dieser Blutelemente konnten WALLER, LÖHR, GRIGNANI und GROSS (83), BRAUNSTEINER, PAKESCH und SAILER (14) sowie BREDDIN und LANGBEIN (23) durch Inkubation der Thrombozyten mit Stoffwechselgiften nachweisen. GROSS, GEROK, LÖHR, VOGELL, WALLER und THEOPOLD (37) hatten bereits Stoffwechseldefekte bei bestimmten Plättchenfunktionsstörungen festgestellt.
BREDDIN und LANGBEIN fanden, daß die Ausbreitungsfähigkeit bereits durch minimale Giftmengen und immer zuerst beeinträchtigt war. Retraktion und Gerinnselfestigkeit im Thrombelastographen waren bei der gleichen Giftdosis noch nicht gestört. Sie schlossen daraus, daß es sich bei dem Ausbreitungsvermögen um die empfindlichste Thrombozytenfunktion handeln müsse.

1.1.1 Thema der vorliegenden Arbeit

Nach der von MARX, IBROM und STANISLAWSKI (66) angegebenen und von BREDDIN und BÜRCK (21) modifizierten Technik wurden Ausbreitungsuntersuchungen bei 35 gesunden Versuchspersonen und 61 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse der Normalpersonen und der Patienten wurden mit Hilfe eines statistischen Tests miteinander verglichen.

Es soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Bestehen direkte Beziehungen zwischen dem Ausbreitungsverhalten und der Thrombozytenzahl?
2. Kann die Ausbreitungsuntersuchung einen diagnostischen Beitrag zur Klärung von Fällen mit Thrombozytopathie-Verdacht leisten?

1.2 Technik der Ausbreitungsuntersuchung

Prinzip: Man läßt Zitratblut spontan sedimentieren, pipettiert dann das überstehende thrombozytenhaltige Plasma ab und trägt es nach geeigneter Verdünnung auf silikonisierte Glasobjektträger auf. Die Plättchen breiten sich in verschiedenen Formen aus. Nach einer Stunde ist die Ausbreitung abgeschlossen. Nach dem Spülen und Fixieren der Präparate wird durch eine "Voroxydation" die Anfärbbarkeit der Thrombozyten verbessert.

Herstellen silikonisierter Objektträger:

Glasobjektträger werden 48 Stunden in Chromschwefelsäure aufbewahrt, anschließend abgespült und 24 Stunden in aqua dest. belassen. Nach dem Trocknen im Heißluftsterilisator werden die Objektträger in eine Lösung aus 2 % Silikonöl (AK 350) und Tetrachlorkohlenstoff (Verhältnis 1: 30) getaucht. Die Einbrenndauer der Silikonschicht bei 300° C beträgt 3 Stunden.
Die Glasröhrchen zur Blut- und Plasmaaufbewahrung werden in gleicher Weise silikonisiert.
Dieser Überzug ist bei staubfreier Lagerung lange haltbar.

Blutentnahme:

Eine Cubitalvene wird mit einer V2A-Kanüle (Kaliber S 1) punktiert. Zu 1 ml einer 3,8 %igen Na-Zitrat-Lösung in einem silikonisierten Glasröhrchen läßt man genau 9 ml Blut einlaufen. Längere Blutstauungen und mechanische

Irritation (Reiben, Beklopfen) der zur Blutentnahme vorgesehenen Stelle sind zu vermeiden. Das Na-Zitrat-Blut-Gemisch (Verhältnis 1:1o) bleibt bei Zimmertemperatur stehen, bis eine ausreichende Sedimentation der Blutzellen eingetreten ist. Das ist meist innerhalb der ersten zwei Stunden der Fall. Im Bedarfsfall zogen wir eine schonende Zentrifugation der Blutprobe (1.ooo U/min, 2 - 5 min) einem längeren Abwarten vor.

Plasmaverdünnung:

Bei ausreichender Sedimentation wird mit einer nicht silikonisierten Pipette 0,3 ml Plasma aus der plättchenreichen Plasma-Blutkörperchengrenzschicht vorsichtig abgehebert und in ein silikonisiertes Glasröhrchen übertragen. Die Probe wird mit 8,7 ml eines Lösungsgemisches aus 0,9 %iger Kochsalzlösung (9 Teile) und 3,8 %iger Na-Zitrat-Lösung (1 Teil) verdünnt. Das Verdünnungsverhältnis beträgt in allen Fällen 1:3o.

Beschichten der Objektträger:

In einer feuchten Kammer werden die Objektträger auf zwei parallelen Schienen absolut waagerecht (Prüfung mit kleiner Wasserwaage) gelagert. Auf jeden Objektträger werden dann genau 2 ml der verdünnten Plasmaprobe aufgetragen. Von jedem Probanden wurden zwei Präparate angefertigt.

Spülen und Fixieren der Präparate:

Nach genau einer Stunde werden die Objektträger aus der feuchten Kammer genommen; der Überstand wird abgegossen. Die Präparate werden in 5o ml einer Spülflüssigkeit, die der Verdünnungslösung für die Plasmaprobe entspricht, mit der Objektseite nach unten zehnmal hin und her geschwenkt, um haften gebliebene Erythrozyten oder Leukozyten abzuspülen. Anschließend werden die Präparate in einer Färbeküvette senkrecht auf Glasrollen gestellt, einige Tropfen 5 %iger Osmiumsäure-Lösung hinzugegeben und die Küvette sorgfältig abgedichtet. Nach 1o min sind die Präparate ausreichend fixiert.

Voroxydation und Färben der Präparate:

Zur Verbesserung der Anfärbbarkeit der Thrombozyten werden die Präparate für genau 5 min mit einer n/1o $KMnO_4$-Lösung überschichtet; danach wird gründlich gespült.
Zur Färbung benutzten wir eine (1:9 mit aqua dest.) verdünnte Giemsa-Lösung der Fa. MERCK, Darmstadt. Die Farbstofflösung wird 15 min scharf zentrifugiert (3.ooo U/min) und unmittelbar vor dem Gebrauch filtriert und verdünnt. Die Färbedauer beträgt eine Stunde. Die Präparate werden abgespült und an der Luft getrocknet.

Auswerten der Präparate:

Die Differenzierung erfolgt bei Phasenkontrasteinstellung mit Ölimmersion. Objektiv: Neofluar 1,3o Ph 3
Okular : Kpl. 12,5 x
Das Öl kann durch Schwenken der Präparate in Xylol entfernt werden. Ein Abwichen der Präparate ist zu vermeiden, weil dabei die Thrombozyten zerstört werden.
Von möglichst vielen Gesichtsfeldern eines jeden Präparates wurden insgesamt 1.ooo Thrombozyten differenziert. Die Größenbestimmung der Thrombozyten erfolgte mit Hilfe eines Okularmikrometers (nach Eichung an einem Objektmikrometer).

Nach dem Vorschlag von BREDDIN und BÜRCK (21) unterscheiden wir die Formen wie folgt:

A. Ausgebreitete Formen
   a. Riesenformen
      Die Flächenausbreitung ist größer als 2oo μ^2. Sie sind überwiegend rund, gelegentlich elliptoid oder "eingedellt".
   b. Große Ausbreitungsform
      Ihr Durchmesser ist in mindestens einer Ebene größer als 1o μ.

c. Kleine Ausbreitungsformen
Der Durchmesser ist kleiner als 1o µ. Sie sind rund oder oval; polygonale Formen kommen vor.

d. Übergangsformen
Es sind unvollständig ausgebreitete Thrombozyten mit pseudopodienartigen Fortsätzen, zwischen denen sich mehr oder weniger ausgebreitete Bezirke befinden. Der größte Abstand zweier Pseudopodienspitzen kann mehr als 1o µ betragen.

B. Nicht ausgebreitete Formen

e. Spinnenformen
Es sind keine ausgebreiteten, d.h. transparenten Plättchenareale erkennbar. Sie haben einen oder mehrere, relativ kurze und dicke oder auch fadenförmige Fortsätze. Bei Phasenkontrasteinstellung leuchten sie hell auf.
Ihr fortsatzfreier Durchmesser beträgt 2 - 4 µ.

f. Runde Formen
Sie haben keine Fortsätze, sind rund oder oval und leuchten bei Phasenkontrasteinstellung hell auf. Der Durchmesser beträgt 2 - 4 µ.

In Abbildung 1 sind alle Formen halbschematisch dargestellt.

1.3 Anmerkungen zur Methodik der Ausbreitungsuntersuchung

Nachdem die von uns angewandte Methode beschrieben wurde, soll auf die wichtigsten Literaturhinweise zur Methodik der Ausbreitungsuntersuchung eingegangen werden.

Die in diesen Arbeiten enthaltenen Hinweise wurden bei der hier vorliegenden Studie beachtet.
Bei der Blutentnahme soll nach BREDDIN und BÜRCK (21) jede unnötig lange Blutstauung, sowie Reiben und Beklopfen

Abb.1

der zur Punktion vorgesehenen Stelle vermieden werden. Nach BREDDIN (16) kann es sonst zu einer Teilgerinnung des Blutes kommen, wodurch eine Ausbreitungsstörung vorgetäuscht wird. Schaumbildung bei der Blutentnahme soll sich in ähnlicher Weise nachteilig auswirken. Nach MARX (64) war bei Ausbreitungsuntersuchungen mit Nativblut die Ausbreitungstendenz fast doppelt so stark wie bei der Verwendung von Zitratblut. Da jedoch auch dabei eine "Angerinnung" des Blutes auftritt, ist Zitratblut vorzuziehen.

Bei experimentellen Arbeiten mit Thrombozyten werden im allgemeinen schwer benetzbare, und zwar meist silikonisierte Materialien bevorzugt. HOLL (44) konnte aber nachweisen, daß die Ausbreitungsfähigkeit unabhängig von der Benetzbarkeit und der Rauhtiefe einer Oberfläche ist. Nach HOLL ist die Haftneigung der Thrombozyten an schwer benetzbaren, d.h. silikonisierten Glasoberflächen sogar größer als an nicht silikonisierten Oberflächen. HAMPTON und MITCHEL (4o) konnten keinen Unterschied in bezug auf die Haftfähigkeit und die Form der Thrombozyten bei der Verwendung von silikonisierten und normalen Glasobjektträgern feststellen. Nach diesen Ergebnissen erscheint es - zumindest was die Technik der Ausbreitungsuntersuchung angeht - fraglich, ob dabei eine "strenge Silikontechnik" (BREDDIN und BÜRCK, 21) einzuhalten ist. Obwohl wir in zwei Arbeitsgängen (Abhebern der Plasmaprobe und Auftragen der verdünnten Plasmaprobe auf die Objektträger) nicht silikonisierte Pipetten benutzt haben, dürfte das Ausbreitungsverhalten dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt worden sein.

Als Antikoagulans scheint nach Ansicht der meisten Untersucher Zitrat am geeignetsten zu sein. MORRISON und BALDINI (68) fanden, daß die Lebensdauer Cr^{51}-markierter Thrombozyten nur gering verkürzt war, wenn Zitratblut verwendet wurde; sie war dagegen deutlich verkürzt, wenn

EDTA oder Heparin als Antikoagulans benutzt wurden. MARX (64) untersuchte den Einfluß verschiedener gerinnungshemmender Substanzen auf die Thrombozytenausbreitung und stellte dabei fest, daß Hirudin am besten geeignet war, aber schwer zugänglich ist. Von den übrigen untersuchten Substanzen erwies sich Na-Zitrat am geeignetsten. Voraussetzung dafür ist nach IBROM (43) allerdings ein bestimmtes Na-Zitrat (3,8 %) : Blut-Verhältnis (1 : 1o), da bei höherer Zitrat-Konzentration eine Ausbreitungshemmung einsetzt, die nach BREDDIN (16) auf einer Bindung von Mg-Ionen beruht; sie kann durch Zusatz von $MgCl_2$ aufgehoben werden.

Was die Sedimentationsdauer und die Ausbreitungszeit angeht, so sind auch hier die Ansichten recht einheitlich. Nach KREITER (55), IBROM (45), MARX, IBROM und STANISLAWSKI (66) und BREDDIN und BÜRCK (21) soll die Sedimentationsdauer 1 – 2 Stunden nicht überschreiten. BREDDIN (16) wies darauf hin, daß überaltertes Plasma zu Thrombozytenzerfall und dem Auftreten von Spinnenformen mit "langen Beinen" führt.
ZUCKER und BORRELLI (91) beschrieben morphologische Thrombozytenveränderungen infolge Kälteeinwirkung. Eine Abkühlung der Thrombozyten vor der Ausbreitungsuntersuchung führt nach MARX (44) zur Entstehung von "Kältepseudopodien".
KREITER (55) und IBROM (45) erkannten zuerst, daß die Ausbreitung der Thrombozyten nach ziemlich genau einer Stunde abgeschlossen ist, was von MARX, IBROM und STANISLAWSKI und von BREDDIN und BÜRCK bestätigt wurde.

Die meisten der genannten Untersucher benutzten zur Fixation Osmiumsäure, die sie 5 – 1o min lang einwirken ließen.
MARX, IBROM und STANISLAWSKI (66) fanden, daß sich die Thrombozyten nach einer "Voroxydation" mit n/1o $KMnO_4$-Lösung besser anfärben. Eine Einwirkungsdauer von 5 min

gilt als ausreichend.

Obwohl nicht geklärt ist, ob die häufig auftretenden partikulären Verunreinigungen der Präparate infolge unzureichender Spülung vor (BREDDIN, 16) oder nach (MARX, 64) der Fixation oder - nach unserer Ansicht - durch das Ausfallen von Farbstoffpartikeln entstehen, empfiehlt sich die Verwendung frisch angesetzter und gereinigter Farbstofflösungen.
Wie BREDDIN und BAUKE (19) sahen auch wir Plättchenagglutinate und -agglomerate, wenn es - infolge bakterieller Verunreinigungen - zu starkem Bakterienwachstum im Plasmaansatz kam. Die Bakterien färben sich mit an (OsO_4-Effekt).

Bei Lymphadenosen und Leukosen haften weiße Blutzellen oft sehr fest auf den Objektträgern, worauf auch MARX (64) und BREDDIN (17) hingewiesen haben. Nach MARX soll es sich dabei vorwiegend um junge, unreife Leukozyten handeln.

1.4 Der Wilcoxon - Mann - Whitney - Test

Mit Hilfe dieses Tests (Literatur s. WETZEL, JÖHNK und NAEVE, 84) können die zahlenmäßigen Ergebnisse zweier Gruppen (z.B. die Großen Formen der Normalpersonen mit den Großen Formen der Thrombozytopenie-Gruppe) auf statistisch signifikante Abweichungen hin überprüft werden. Der Test ist auch dann anwendbar, wenn aufgrund einer relativ geringen Zahl von Fällen keine Normalverteilung angenommen werden darf.
Es müssen mindestens jeweils 3 vergleichbare Werte in zwei Gruppen vorhanden sein.
Für jede Ausbreitungsform werden die nach ihrer absoluten Größe geordneten Ergebnisse der Normalpersonen den entsprechenden Zählwerten der Vergleichskollektive in sog. Rangpaaren gegenübergestellt. Beginnend mit dem

niedrigsten Zählwert werden die Zahlen in beiden Rängen fortlaufend durchnumeriert. Es ist also nur die absolute Größe jeder Zahl, nicht jedoch ihre Stellung in einem der beiden Ränge ausschlaggebend; vgl. dazu das Beispiel in Tab. 2. Danach wird die Rangsumme (T_1 und T_2) beider Gruppen ermittelt. Nach der in Tabelle 2 angegebenen Formel wird für jeden Rang der U_1 - Wert (abhängig von T_1) und der U_2 - Wert (abhängig von T_2) errechnet. In einer Tabelle wird nachgeprüft, ob die für eine bestimmte Irrtumswahrscheinlichkeit (die Wahrscheinlichkeit, engl. probability - kurz "p", daß der Unterschied zwischen 2 Zählreihen nicht signifikant ist, soll kleiner als 5 %, d.h. $p < 0{,}05$ sein) angegebene und von der Anzahl der Normal- (n_1) und der Vergleichsstichproben (n_2) abhängige Zahl größer ist als das errechnete Minimum von U_1 bzw. U_2. Ist dies der Fall, so darf angenommen werden, daß die Differenz der Zählreihen beider Ränge signifikant, d.h. mit ausreichender Wahrscheinlichkeit nicht zufällig ist.
In Tabelle 3 bedeutet $KW_{\alpha=0,05}$ den kritischen Wert für die Irrtumswahrscheinlichkeit von α oder $p = 0{,}05$, der im Falle einer signifikanten Abweichung zwischen zwei Zählreihen größer sein muß als U_{min}, das ist das errechnete Rangminimum.

1.5 Patienten und zusätzliche Untersuchungsbefunde

Bei den von uns untersuchten Fällen handelte es sich um Patienten der II. Medizinischen Klinik im Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit. Die überwiegende Mehrzahl wurde während eines stationären Krankenhausaufenthalts untersucht, ein Teil der Patienten wurde über die der II. Medizinischen Klinik angeschlossene Geschwulstberatungsstelle betreut.

Zum Vergleich mit den Ausbreitungsergebnissen standen uns bei allen Patienten fast immer folgende Befunde zur

Verfügung:[1]

1: Thrombozytenzahl (Bestimmung nach FONIO); normal: 180.000 - 300.000/cmm.

2: Blutungszeit (Bestimmung nach IVY); normal: bis 6 min.

3: Retraktion (Bestimmung nach FONIO, BURSTEIN, LEWI, HARTMANN, COPLEY und BUCHER); normal: 45 - 55 mm.

4: Kapillarresistenz (Bestimmung nach RUMPEL-LEEDE); normal: keine Petechien an der Beugeseite des Unterarmes nach 5 min Stauung mit der Blutdruckmanschette bei 5o mm Hg.

5: Adhäsivität (Bestimmung modifiziert nach HELLEM); normal: 9o - 6o %. Teilergebnisse einer Dissertation in Vorbereitung von R. ERNST.

6: Prothrombinverbrauch (Bestimmung nach KOLLER, LÖLIGER und DUCKERT); normal: 99 - 94 %.

7: Gesamtgerinnung, sog. Heparinzeit (Bestimmung modifiziert nach MARBET-WINTERSTEIN); normal: 3 - 4 min.

8: Fibrinogen (Bestimmung nach SCHULZ); normal: 27o - 5oo mg %.

9: Faktor VIII und Faktor IX (Bestimmung nach BIGGS, DOUGLAS und McFARLANE); nur bei Fällen mit Angiohämophilie-Verdacht bekannt.

1.6 Begriffsbestimmungen

Zum Verständnis der im folgenden Abschnitt aufgeführten Ergebnisse ist es erforderlich, eine Definition der gebräuchlichsten Begriffe voranzustellen.

Ganz allgemein sprechen wir immer dann von einer Ausbreitungsstörung, wenn Abweichungen vom normalen Ausbreitungsverhalten vorliegen.

---

1) Die Untersuchungen wurden - mit Ausnahme der Thrombozytenzahl und der Adhäsivität - von Frau I.Enke im Gerinnungslabor der II. Medizinischen Klinik im Städt. Krankenhaus Berlin-Moabit durchgeführt.
Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgte durch die Assistentinnen des hämatologischen Labors der II. Med. Klinik.

Eine Zunahme des Anteils der vollständig ausgebreiteten Formen (Riesenformen, Große Formen und Kleine Formen) wurde bereits von BREDDIN und BÜRCK (21) als 'Ausbreitungssteigerung' bezeichnet.
Eine Vermehrung der nicht ausgebreiteten Formen (Spinnenformen und Runde Formen) nannten sie dagegen 'Ausbreitungshemmung'.
Wir haben diese beiden Begriffe in direkter Anlehnung an BREDDIN und BÜRCK (21) übernommen.
Darüber hinaus sprechen wir aber auch dann von einer Ausbreitungssteigerung, wenn eine erhebliche Zunahme von nur einer vollständig ausgebreiteten Form (z.B. der Riesenform) vorliegt. Die Übergangsformen und die nicht ausgebreiteten Formen dürfen dabei allerdings nicht vermehrt sein.
Daneben sehen wir eine Ausbreitungshemmung als gegeben an, wenn die unvollständig ausgebreiteten Übergangsformen stark vermehrt sind und gleichzeitig eine Abnahme der vollständig ausgebreiteten Formen zu beobachten ist.
Die von BREDDIN (18) später eingeführten Begriffe der 'Linksverschiebung' und der 'Rechtsverschiebung' des Ausbreitungsbildes seien noch erwähnt; sie wurden in dieser Arbeit jedoch nicht verwendet. So bezeichnete BREDDIN (18) die Ausbreitungssteigerung (= Zunahme junger Plättchenformen, vgl. Abschn.3.1) in Analogie zum weißen Blutbild als 'Linksverschiebung', die Ausbreitungshemmung (= Zunahme alter Plättchenformen, vgl. ebenfalls Abschn.3.1) als 'Rechtsverschiebung'.

2. Ergebnisse

2.1 Ausbreitungsbefunde bei 35 Normalpersonen

Es wurden 35 gesunde Versuchspersonen (vorwiegend Studenten) untersucht. Bei Frauen vermieden wir die Menstruationstage, da nach von LENGERKE (58) die Ausbreitungstendenz zum Zeitpunkt der Menstruation vermindert sein soll.
Von jedem Probanden wurden zwei Präparate angefertigt. Von jedem Präparat wurden 1.ooo Thrombozyten differenziert. Der arithmetische Mittelwert ergab das endgültige Ausbreitungsergebnis.
Die Ergebnisse der Versuchspersonen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

In der folgenden Übersicht sind unsere bei 35 Probanden gefundenen Mittelwerte der einzelnen Formen den von BREDDIN (17) bei 100 Normalpersonen ermittelten Werten gegenübergestellt.

	Eigene Ergebnisse n = 35	Ergebnisse von BREDDIN n = 1oo
Riesenformen	3	2
Große Formen	32	32
Kleine Formen	533	552
Übergangsformen	2o3	192
Spinnenformen	226	219
Runde Formen	3	3

In Abbildung 2 sind die Mittelwerte der einzelnen Formen und die Streubreite graphisch dargestellt.
Bild 1 (s. Anhang: Bildteil) zeigt einen norma len Ausbreitungsbefund.

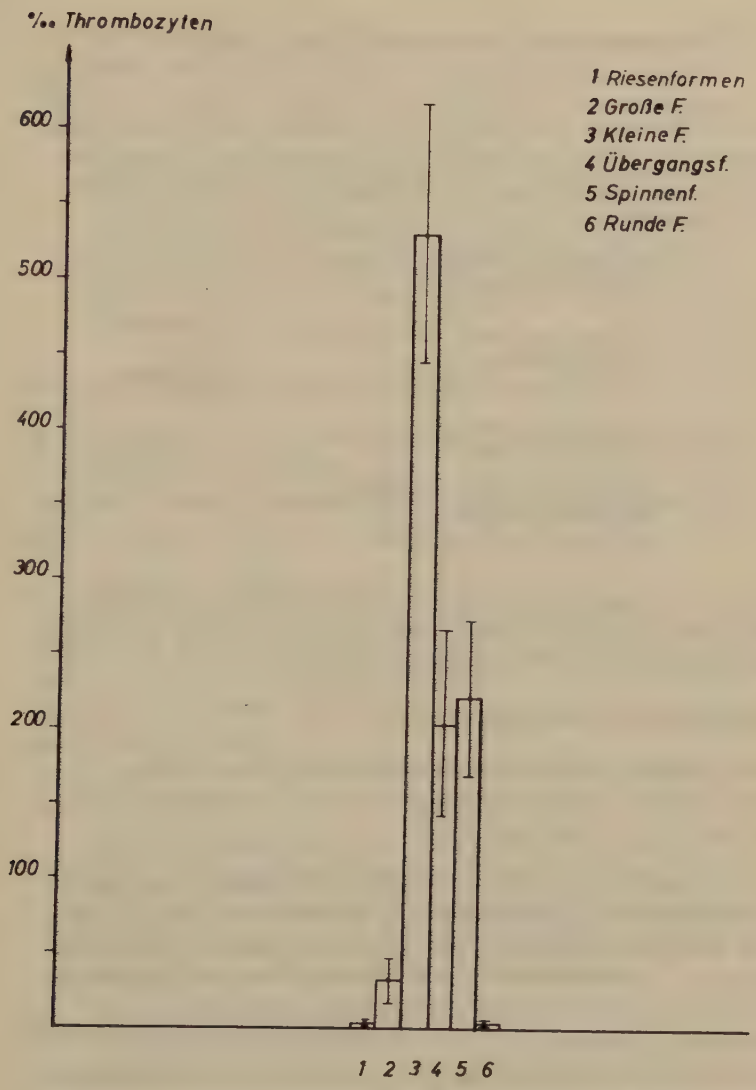

Abb. 2: Die Mittelwerte und die Standardabweichungen von 35 Normalpersonen

2.2 Ergebnisse bei Patienten mit quantitativen Thrombozytenstörungen

Um zu klären, ob das Ausbreitungsverhalten von der Thrombozytenzahl direkt abhängig ist, unterteilen wir die Patienten mit vermehrten und verminderten Plättchenzahlen in 4 Gruppen:

I	Ausgeprägte Thrombozytopenie (< 100.000/cmm)	7 Fälle
II	Leicht bis mäßig verminderte Plättchenzahl (100.000 - 180.000/cmm)	4 Fälle
III	Ausgeprägte Thrombozytose (> 400.000/cmm)	15 Fälle
IV	Leicht bis mäßig erhöhte Thrombozytenzahl (300.000 - 400.000/cmm)	17 Fälle

Die Ausbreitungsergebnisse in diesen Gruppen wurden mit Hilfe des Wilcoxon - Mann - Whitney - Tests auf Abweichungen gegenüber den Normalwerten überprüft.

Ausgeprägte Thrombozytopenie

Bei 7 Kranken betrug die Plättchenzahl weniger als 100.000/cmm (Mittelwert bei 56.000/cmm). Die Fälle sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Wir konnten bei 5 (von 7) Fällen eine hochgradige Ausbreitungssteigerung (Vermehrung der Riesenformen und der Großen Formen) feststellen; vgl. dazu die Mittelwerte in Tabelle 4. Die Streubreite ist besonders bei den Riesenformen und den Großen Formen allerdings beträchtlich. Im Wilcoxon - Test war die Vermehrung der Riesenformen ($p < 0{,}005$) und der Großen Formen ($p < 0{,}005$) signifikant, während die Spinnenformen ($p < 0{,}01$) vermindert waren. Die Abweichungen bei den übrigen Formen waren nach unseren Beobachtungen zufällig ($p > 0{,}05$).

Abbildung 3 zeigt die Mittelwerte und die Streubreite im Vergleich zum Normalkollektiv.
Auch die Vergleichsbefunde ließen erhebliche Abweichungen von der Norm erkennen:

Der Rumpel - Leede - Test war in allen Fällen positiv. Bei 6 Patienten war die Gesamtgerinnung verlängert (einmal nicht bestimmt). 5 Kranke wiesen eine verlängerte Blutungszeit auf. In 6 Fällen war die Retraktion unzureichend. Ein verminderter Prothrombinverbrauch war in 3 Fällen zu beobachten. Bei 2 Kranken war der Fibrinogengehalt im Plasma vermindert.

Leicht bis mäßig verminderte Thrombozytenzahl

4 Patienten hatten Thrombozytenzahlen zwischen 180.ooo und 100.ooo/cmm. Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde dieser Patienten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Die Ergebnisse waren uneinheitlich:
Bei einem Patienten mit einem Plasmozytom war die Ausbreitung stark gehemmt. Eine erhebliche Vermehrung der Großen Formen konnten wir bei einer Patientin mit einer Lymphadenose beobachten. Bei 2 Kranken lagen die Werte im normalen Streubereich.
Im Wilcoxon - Test waren keine Abweichungen von den Normalwerten festzustellen; vgl. Tabelle 3.

Die Kapillarresistenz war in allen Fällen vermindert. Die Gesamtgerinnung war dreimal und die Blutungszeit zweimal verlängert. Die Adhäsivität war in 3 Fällen vermindert und zweimal war die Retraktion unzureichend. Bei 2 Patienten wurde ein verminderter Prothrombinverbrauch gefunden. Einmal war der Fibrinogengehalt im Plasma vermehrt.

Ausgeprägte Thrombozytose

15 Patienten hatten mehr als 400.ooo Thrombozyten pro cmm. Die Ergebnisse dieser Gruppe sind in Tabelle 7 zusammengetragen

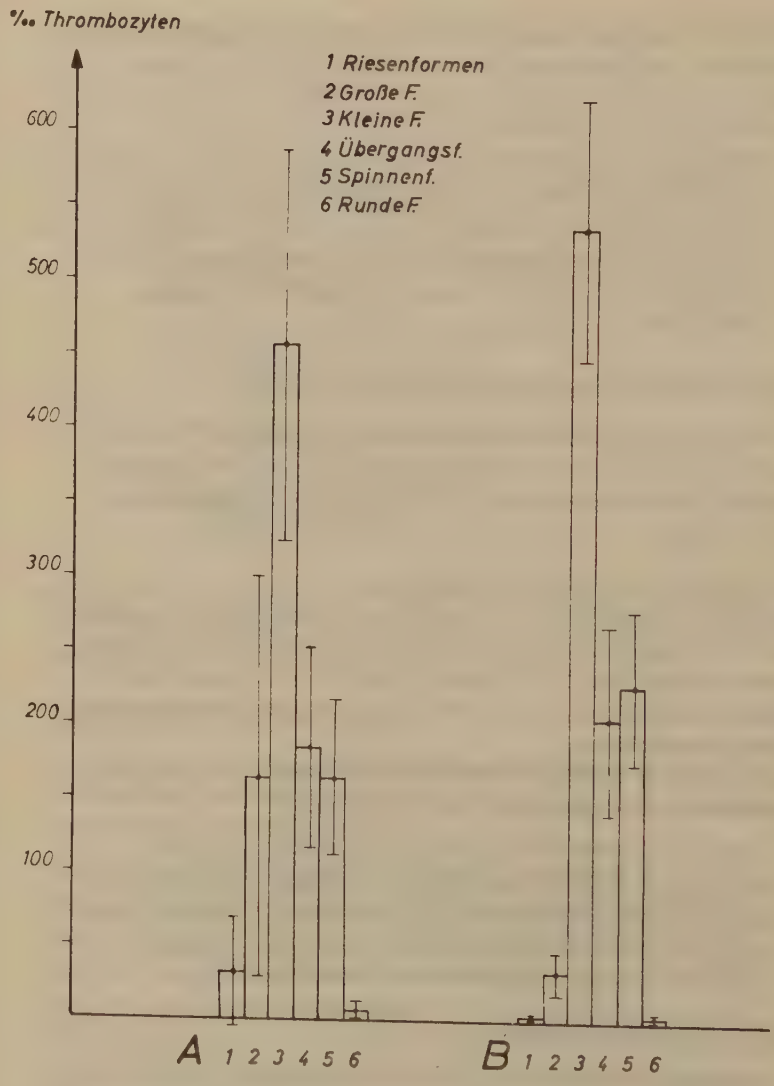

Abb. 3: Vergleich der Mittelwerte von 7 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie (A) und von 35 Normalpersonen (B)

Wir konnten bei den meisten Fällen eine eindeutige Ausbreitungshemmung feststellen; allerdings ist die Streuung beträchtlich. In Abbildung 4 sind die Werte im Vergleich zum Normalkollektiv aufgetragen.
Der Wilcoxon - Test ergab eine signifikante Abnahme der Großen Formen ($p < 0,01$) und der Kleinen Formen ($p < 0,005$) und eine eindeutige Zunahme der Spinnenformen ($p < 0,005$). Auch die Runden Formen waren signifikant vermehrt ($p < 0,05$). Die Anzahl der Riesenformen und der Übergangsformen lag im normalen Streubereich ($p > 0,05$).
Die Ausbreitung war in elf Fällen eindeutig gehemmt (Abnahme der Großen Formen und der Kleinen Formen; Zunahme der Spinnenformen, häufig auch der Runden Formen; einmal waren die Übergangsformen stark vermehrt).
In einem Fall waren die Übergangsformen stärker vermehrt, die Spinnenformen dagegen vermindert.
Bei einer Patientin war eine erhebliche Ausbreitungssteigerung festzustellen.
In je einem Fall waren die Kleinen Formen vermehrt und die Übergangsformen vermindert bzw. die Kleinen Formen vermindert und die Spinnenformen vermehrt (obere Grenze der Norm).

Bei den Vergleichsbefunden fiel auf, daß die Retraktion in 12 (von 15) Fällen vermehrt war. Der Rumpel-Leede-Test fiel bei 8 (von 14) Fällen unterschiedlich stark positiv aus. In 3 (von 14) Fällen war die Blutungszeit verlängert. Einmal war der Prothrombinverbrauch vermindert. Die Adhäsivität (nur in 13 Fällen bekannt) wurde jeweils bei 4 Patienten vermindert bzw. verstärkt gefunden. Die Gesamtgerinnung (bei 13 Fällen bekannt) war fünfmal verlängert und zweimal verkürzt.

Leicht bis mäßig erhöhte Thrombozytenzahl

17 Patienten hatten Thrombozytenzahlen zwischen 300.000 und 400.000/cmm (Mittelwert bei 328.000/cmm).
Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde dieser Gruppe sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

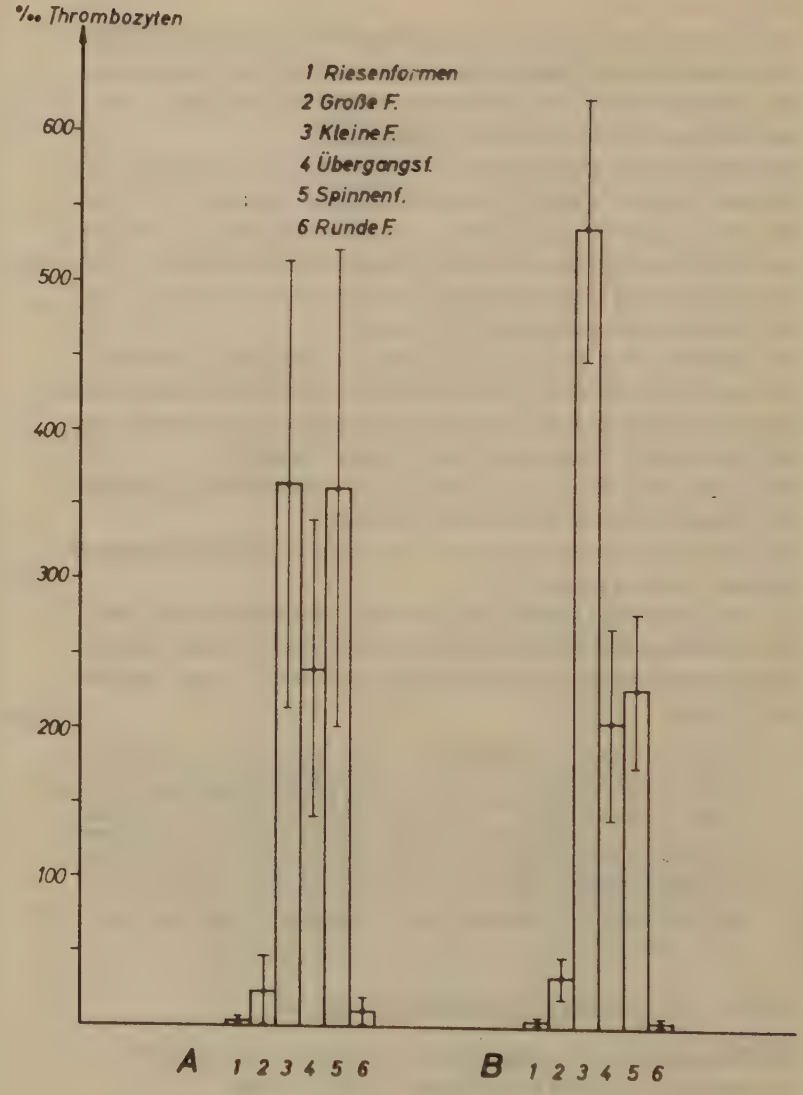

Abb. 4 *Vergleich der Mittelwerte von 15 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytose (A) und von 35 Normalpersonen (B)*

Die Mittelwerte lagen bei den einzelnen Formen innerhalb der normalen Streubreite. Im Wilcoxon-Test konnten keine signifikanten Abweichungen nachgewiesen werden.
In Abbildung 5 sind die Ergebnisse im Vergleich zum Normalkollektiv aufgetragen. Es fällt auf, daß die Streubreite in dieser Gruppe relativ gering ist.

In 5 Fällen war die Ausbreitung gehemmt. In weiteren fünf Fällen waren hauptsächlich die Übergangsformen vermehrt (bei 2 Patienten daneben auch die Großen Formen). In vier Fällen fanden wir ein normales Ausbreitungsverhalten, und dreimal war die Ausbreitung gesteigert.

Von den Vergleichsbefunden war die Retraktion - im Gegensatz zur Gruppe mit ausgeprägter Thrombozytose - meist normal oder leicht vermindert.
In 13 (von 17) Fällen war der Rumpel-Leede-Test positiv. 3 (von 16) Patienten wiesen eine verlängerte Blutungszeit und 8 (von 16) eine verlängerte Gesamtgerinnung auf; einmal war die Gesamtgerinnung verkürzt. In 7 (von 14) Fällen fiel eine verminderte Adhäsivität auf; einmal war die Adhäsivität gesteigert. In 2 (von 17) Fällen war der Prothrombinverbrauch vermindert. 2 (von 16) Patienten hatten zu wenig Fibrinogen im Plasma.

2.3 Besprechung der Ergebnisse bei quantitativen Thrombozytenstörungen

Eine Thrombozytopenie kann - in Anlehnung an PRIBILLA (75) - unter folgenden Voraussetzungen auftreten:

1. Normale Neubildung bei erhöhter Elimination der Thrombozyten aus dem Blut.

2. Verminderte Thrombozytenneubildung bei normaler (oder beschleunigter) Abbaurate.

3. Thrombozytenverteilungsstörungen wie bei einzelnen Fällen von Splenomegalie mit Speicherung der Thrombozyten in der Milz.

Für die Entstehung einer Thrombozytose sind folgende Ursachen denkbar:

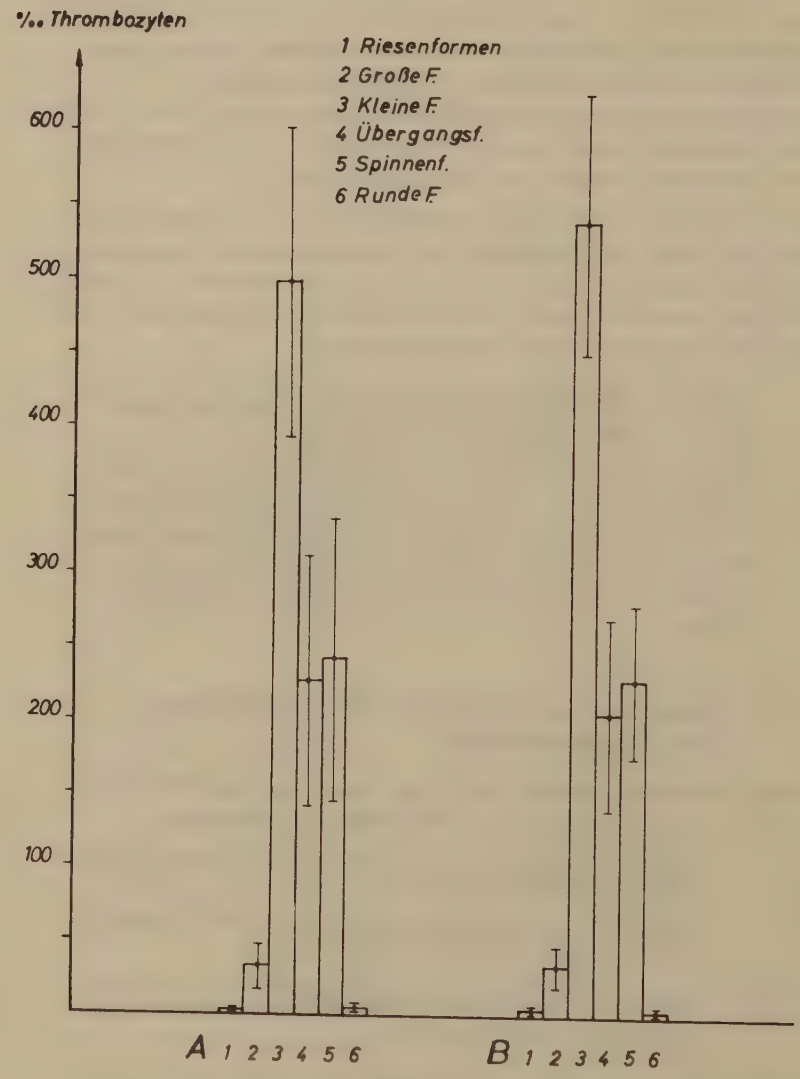

Abb. 5: Vergleich der Mittelwerte von 17 Patienten mit leicht bis mäßig erhöhter Thrombozytenzahl (A) und von 35 Normalpersonen (B)

1. Gesteigerte Neubildung bei normaler Elimination der Thrombozyten.

2. Normale (oder gesteigerte) Thrombozytopoese bei verminderter Abbaurate, z.B. kurzfristig nach Splenektomie.

Die morphologische Vielfalt ausgebreiteter Thrombozyten rechtfertigt die Annahme, daß es unterschiedlich alte bzw. funktionstüchtige Thrombozyten gibt. Die normale Thrombozytenlebensdauer beträgt etwa 10 Tage (BLEIFELD und GEHRMANN, 7; MARCUS und ZUCKER, 63). Es ist anzunehmen, daß alte Blutplättchen einem Mauserungsprozeß zuerst anheimfallen. Je nachdem, ob Abbau oder Neubildung der Thrombozyten überwiegen, werden - vorausgesetzt, die verschiedenen Formen entsprechen unterschiedlichen Altersstufen - differente Ausbreitungsergebnisse zu erwarten sein.

Ausgeprägte Thrombozytopenie

Bei 4 der insgesamt 7 Patienten mit Plättchenzahlen unter 100.000/cmm war ein Abbau bzw. eine Hortung der Thrombozyten in der Milz anzunehmen; und zwar hatten 3 Kranke eine Leberzirrhose mit Splenomegalie, ein Kranker hatte einen Morbus Werlhof.
Bei 3 dieser 4 Kranken fanden wir die Spinnenformen vermindert und die Großen Formen, aber auch die Riesenformen vermehrt. Einmal war die Ausbreitung normal.
Somit stimmen bei 3 (von 4) Fällen mit einer Thrombozytopenie infolge einer 'Hypersplenie' unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen von BREDDIN und BÜRCK (21) überein. Das Überwiegen ausgebreiteter Formen läßt sich durch die Annahme einer vermehrten Sequestration nicht ausbreitungsfähiger Plättchen in der vergrößerten Milz ausreichend erklären. Wie wir bereits einleitend erwähnt haben, handelt es sich nach BREDDIN und BÜRCK (21) bei den nicht ausgebreiteten Formen um alte, devitale Thrombozyten.

Bei den übrigen 3 Patienten der Thrombozytopenie - Gruppe

waren die Riesenformen und die Großen Formen hochgradig vermehrt, die Spinnenformen waren dagegen nur in einem Fall deutlich vermindert. Das Ausbreitungsverhalten bei diesen Patienten war nicht durch einen einheitlichen pathophysiologischen Mechanismus zu erklären. Es scheint daher erforderlich, die Fälle einzeln zu besprechen.

(a) Die Patientin B.G. (Tab.5, Fall 1) hatte eine Thrombozytopenie, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Es bestand eine schwere Blutungsneigung in Form von Nasen- und Zahnfleischbluten, langes Nachbluten; außerdem Petechien und Ekchymosen, bevorzugt an abhängigen Körperpartien.
Bei der Ausbreitungsuntersuchung fiel neben ungewöhnlich leeren Gesichtsfeldern die enorme Zunahme der Riesenformen und der Großen Formen auf. Eine stärkere Ausbreitungssteigerung sahen wir nicht. Bild 2 zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat.

Welcher pathogenetische Mechanismus der im vorliegenden Fall vorhandenen extremen Ausbreitungssteigerung zugrunde liegt, ist nicht klar. Hinweise darauf, daß - wie in den eingangs beschriebenen Fällen - eine vermehrte Elimination bestimmter Plättchenformen in der Milz die Ursache sein könnte, fanden sich nicht. Die ungewöhnlich starke Blutungsneigung dieser Patientin ist wohl nicht allein auf die verminderte Thrombozytenzahl zurückzuführen. Wir sind der Ansicht, daß hierfür zusätzlich eine funktionelle Plättchenstörung angenommen werden muß.
GROSS (36) berichtete unter anderem von 'Riesenplättchen', die in bezug auf ihre hämostatische Funktion Kümmerformen darstellen. JORGENSEN und BORCHGREVINK (47) postulierten Freisetzungsstörungen für bestimmte Plättchensubstanzen bei ausgebreiteten, hämostatisch jedoch insuffizienten Blutplättchen.

(b) Bei dem Patierten K.D. (Tab.5, Fall 2) war 5 Jahre vorher im Anschluß an eine Alkohol-Intoxikation eine schwere Blutung aufgetreten (Nasen- und Zahnfleischbluten, Blutblasen im Mund, Petechien). Die Thrombozyten fielen bis auf 3.000/cmm ab. In den folgenden Jahren lagen sie meist unter 100.000/cmm. Eine Blutungsneigung unterschiedlicher Intensität bestand dauernd.

Wir fanden die Riesenformen und die Großen Formen hochgradig vermehrt, ebenso die Runden Formen. Die Kleinen Formen und die Übergangsformen waren deutlich vermindert; die Spinnenformen dagegen in normaler Anzahl vorhanden.

Unter Berücksichtigung des engen zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Alkoholvergiftung und der ersten Blutungskrise und der Tatsache, daß der Patient auch später einen erheblichen Alkoholkonsum hatte, dürfte es sich bei ihm möglicherweise um eine äthanol-induzierte Thrombozytopenie gehandelt haben. Diese wurde von POST und DESFORGES (74) zuerst beschrieben. Den Autoren gelang es, bei einem Patienten durch Äthanol-Infusionen beliebig oft passagere Thrombozytopenien hervorzurufen.

(c) Die Patientin B.B. (Tab.5, Fall 6) nahm wegen starker Kopfschmerzen seit 2 Jahren wöchentlich etwa 20 Spalt ® - Tabletten ein. Wegen einer hyperplastischen Gingivitis mußte sie sich in zahnärztliche Behandlung begeben. Von dort wurde sie - bereits hochgradig anämisch (Hb 6,4 g%, Ery.2.o Mill/cmm) - unter Leukämie-Verdacht zu uns überwiesen.
Es wurde die Diagnose Erythroleukämie gestellt. 3 Monate später erlag die Patientin dieser Krankheit. In einem blutungsfreien Intervall ergab die Ausbreitungsuntersuchung eine hochgradige Vermehrung der Riesenformen und der Großen Formen; die Spinnenformen waren in normaler Zahl vorhanden. Bemerkenswert ist, daß im Sternalmark reichlich, auch übersegmentierte Megakaryozyten gefunden wurden.

Ausbreitungsuntersuchungen bei Erythroleukämie sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Dagegen wurden Ausbreitungshemmungen bei akuten Leukosen von BRAUNSTEINER (12) und APPEL (1) bereits beschrieben. Eine hochgradige Ausbreitungssteigerung wie im vorliegenden Fall wurde - soweit uns bekannt ist - bei Leukosen bisher nicht beobachtet.

Bei Thrombozytopenien sind jedoch nicht nur Veränderungen des Ausbreitungsbildes häufig; eine genaue klinische und hämatologische Untersuchung läßt eine Anzahl krankhafter

Befunde erkennen.
So ist die klinische Symptomatologie der Thrombozytopenien vielgestaltig, doch stehen Hautblutungen und Schleimhautblutungen zumeist im Vordergrund.
Die kritische Zahl, bei der es zum Auftreten von Blutungen bei Thrombozytopenien kommen soll, wird häufig mit 30.000/cmm angegeben. Dagegen betonte GROSS (36), daß es für den Blutungseintritt bei verminderter Plättchenzahl keine auch nur annähernd verbindliche Richtzahl gibt.
So hatte nur einer unserer 7 Patienten weniger als 30.000/cmm Thrombozyten, eine Blutungsneigung bestand jedoch bei allen, überwiegend in Form von blauen Flecken und Petechien.

Diese für eine Gerinnungsstörung (blaue Flecke) und für eine vaskuläre Purpurea (Petechien) charakteristischen Blutungsmerkmale treten typischerweise bei Thrombozytopenien auf. Sie weisen darauf hin, daß sowohl die Gerinnung (Mangel an Plättchenfaktor 3) als auch die Kapillarabdichtung gestört sind (PRIBILLA, 75).
Bei allen unseren Patienten war die Kapillarresistenz im Rumpel-Leede-Test vermindert und die Gesamtgerinnung (einmal nicht bestimmt) verlängert.

Bei Thrombozytopenien wird auch die Blutungszeit häufig verlängert gefunden (BOWIE, THOMPSON und OWEN, 1o; BIGELOW, 5; NIEMEYER und REUTER, 7o). Wir sahen bei 5 (von 7) Fällen eine verlängerte Blutungszeit.
Bei 6 (von 7) unserer Patienten war die Retraktion des Blutgerinnsels zum Teil erheblich vermindert. Der Patient mit der geringsten Retraktion hatte allerdings einen erhöhten Plasma-Fibrinogenspiegel, der ebenfalls Ursache für die minimale Retraktion sein dürfte. BIGELOW (5) stellte bei 9 Fällen mit weniger als 100.000/cmm Thrombozyten jeweils eine verminderte Retraktion fest. Obwohl allgemein betont wird, daß eine genügende Anzahl voll funktionsfähiger Plättchen die Voraussetzung für eine ausreichende Retraktion darstellt (BUCHER, 24; BENTHAUS,2;

LÜSCHER, 62), wurde vereinzelt auch über eine normale (FONIO, 31) oder sogar leicht verstärkte Retraktion (NIEMEYER und REUTER, 7o) bei Thrombozytopenien berichtet.

Dagegen scheint die Adhäsivität nicht von der Thrombozytenzahl abhängig zu sein (HIRSH, McBRIDE und DACIE, 41; BREDDIN, 17). BREDDIN (15) fand bei 3 Thrombozytopenie-Fällen eine stark verminderte Adhäsivität. Bei 5 (unserer 7) Patienten war die Adhäsivität ebenfalls vermindert, bei zweien war sie normal.

Leicht bis mäßig verminderte Thrombozytenzahl

In der mit 4 Fällen kleinsten Gruppe beobachteten wir einmal eine starke Ausbreitungshemmung, einmal eine Ausbreitungssteigerung und zweimal ein normales Ausbreitungsverhalten.

Der Patient mit der starken Ausbreitungshemmung hatte ein Plasmozytom (Tab.6, Fall 4). Er wird mit 2 anderen Plasmozytom-Fällen, die normale bzw. leicht erhöhte Plättchenzahlen aufweisen, zusammen im Abschnitt 2.4 besprochen werden.

Die Patientin H.E. (Tab.6, Fall 4) litt an einer chronischen Lymphadenose. Sie klagte über schwer stillbare Hautblutungen, Nasenbluten und blaue Flecke.

Bei ihr waren die Großen Formen sehr stark vermehrt, so daß insgesamt - trotz einer leichten Vermehrung der Spinnenformen - eine Ausbreitungssteigerung vorlag.

Bei 2 Fällen war die Ausbreitung normal (Tab.6, Fall 1 und 2).

Ausgeprägte Thrombozytose

Vermehrte Thrombozytenzahlen werden häufig bei chronisch verlaufenden Erkrankungen des myeloproliferativen Formenkreises gefunden. DAMESHEK (26) rechnet dazu die:

Polycythaemia vera,
essentielle Thrombozythämie,
Osteomyelosklerose und die
chronische Myelose.

Thrombozytosen können auch bei Knochenmarkskarzinosen, nach Splenektomie und im Verlauf von Infektionskrankheiten auftreten (NIEMEYER und REUTER, 7o).
Von unseren 15 Fällen mit ausgeprägter Thrombozytose gehören 8 zur Gruppe der myeloproliferativen Erkrankungen (vgl. Tab.7).
Bei 4 Kranken waren die Diagnosen: M. Osler - progredient chronische Polyarthritis - M. Hodgkin - M. Werlhof (3 Tage nach Splenektomie).
Bei 2 Fällen waren im Rahmen einer Untersuchung wegen Angiohämophilie-Verdachtes erhöhte Thrombozytenzahlen aufgefallen.
Bei einer Patientin wurde nach schweren postpartalen Blutungen eine Thrombozytose festgestellt.

Das Ausbreitungsverhalten bei Patienten mit einer Thrombozytose wurde bereits von APPEL (1) untersucht. Er konnte bei insgesamt 3 Fällen eine normale Ausbreitung beobachten. Wir konnten dagegen bei 11 (von 15) Fällen eine eindeutige Ausbreitungshemmung feststellen. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Abnahme der Großen Formen und der Kleinen Formen und eine eindeutige Vermehrung der Spinnenformen und der Runden Formen.
Bild 3 zeigt die hochgradige Ausbreitungshemmung bei einer Kranken mit einer Polyzythämie (Tab.7, Fall 1).

Unsere Ergebnisse werden im folgenden besprochen und mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Bei 3 der von uns untersuchten 4 Patienten mit Polyzythämie und ausgeprägter Thrombozytose war die Ausbreitung gehemmt. Auch APPEL (1) berichtete über eine Ausbreitungshemmung (Vermehrung der 'Pseudopodienformen') bei 2 Kranken mit einer Polyzythämie. Bei einer Patientin waren die Übergangsformen vermehrt, die Spinnenformen dagegen vermindert (Tab.7, Fall 4). Bei Polyzythämie besteht häufig eine Blutungsneigung (PRIBILLA, 76). Unsere Patienten

wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung allerdings nur eine geringe Blutungsneigung auf, im wesentlichen in Form von blauen Flecken.

Eine Patientin (Tab.7, Fall 3) stand unter der Behandlung mit P^{32}. Bei den übrigen war eine P^{32}-Behandlung vorausgegangen.

Bei 2 Patientinnen bestand der Verdacht auf das Vorliegen einer Angiohämophilie, der jedoch nicht bestätigt werden konnte.
Die Angiohämophilie ist gekennzeichnet durch eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl und Gerinnungsstörungen im Sinne der Hämophilie (Faktor VIII- oder IX-Verminderung) bei allerdings dominantem Erbgang (JÜRGENS, 5o).
Eine Angiohämophilie war in beiden Fällen nicht mehr anzunehmen, nachdem bei der Patientin P.E. bei mehreren Kontrollen erhöhte Thrombozytenzahlen festgestellt wurden, und weil auch Frau P.M. eine Thrombozytose aufwies.

Die Patientin P.E. (Tab.7, Fall 5) klagte über Sehstörungen infolge Retina- und Glaskörperblutungen, ferner über Zahnfleischbluten und blaue Flecke.
Wir konnten eine erhebliche Ausbreitungshemmung feststellen. Die Blutungszeit war deutlich verlängert, ebenso die Gesamtgerinnung. Ein Faktor VIII- oder IX-Mangel war nicht nachweisbar.
Die Adhäsivität war vermindert, die Retraktion leicht verstärkt.

Bei der klinisch unauffälligen Frau P.M. (Tab. 7, Fall 6) waren im Rahmen einer Familienuntersuchung (Angiohämophilie-Verdacht bei den Kindern) vermehrte Thrombozytenzahlen aufgefallen.
Die Kleinen Formen waren beträchtlich vermehrt, während die Spinnenformen vermindert waren. Neben der verstärkten Retraktion fiel die verlängerte Gesamtgerinnung auf.
Ein Faktor VIII- oder IX-Mangel war auch bei ihr nicht nachweisbar.

Bei 2 Patienten mit chronischer Myelose und ausgeprägter Thrombozytose konnten wir eine hochgradige Ausbreitungshemmung beobachten. APPEL (1) fand bei 3 Kranken mit chronischer Myelose die Ausbreitung leicht gehemmt.

Eine auffallende Blutungsneigung bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung in keinem der beiden Fälle. Die Patientin L.H. (Tab.7, Fall 7) stand unter der Behandlung mit Busulfan.

Zu den im folgenden Teil aufgeführten Einzelbeobachtungen fanden wir nicht in allen Fällen Angaben in der Literatur vor.

Bei einer Patientin mit einer Osteomyelosklerose konnten wir eine noch im normalen Streubereich liegende Zunahme der Spinnenformen bei gleichzeitiger Verminderung der Kleinen Formen feststellen (Tab.7, Fall 1o). Im Vergleich dazu beschrieb BREDDIN (17) eine Ausbreitungshemmung bei Fällen mit einer Osteomyelofibrose.

Eine besonders hochgradige Ausbreitungshemmung lag bei einem Kranken mit einer Lymphogranulomatose (M. Hodgkin) vor. Sehr häufig fanden wir bei ihm auffallend große Spinnenformen und Runde Formen, die vermutlich infolge einer Agglutination (oder Agglomeration) mehrerer normal großer Formen entstehen. Der Kranke litt unter schwer stillbaren Blutungen, vor allem aus den Schleimhäuten. Dabei lagen die Thrombozytenzahlen immer über 1.000.ooo/cmm. APPEL (1) gab an, bei 2 Kranken mit M. Hodgkin eine leichte Ausbreitungshemmung beobachtet zu haben.

Bei einer Patientin mit einem M. Osler und ausgeprägter Thrombozytose waren die Übergangsformen vermehrt und die Kleinen Formen vermindert. Der Anteil der übrigen Formen lag im normalen Streubereich.

Eine deutliche Ausbreitungshemmung mit Abnahme der Riesenformen und der Großen Formen fanden wir bei einer Patientin, die an einer progredient chronischen Polyarthritis litt. Behandlungsversuche waren auch mit Injektionen von kolloidalem Gold unternommen worden, worauf später nochmals Bezug genommen werden wird.

Bei einer Patientin (Tab.7, Fall 15) war es einige Stunden nach einer komplikationslosen Entbindung zu einer schweren Nachblutung aus dem gut tonisierten Uterus gekommen. Bei der 3 Wochen danach von uns durchgeführten Untersuchung stellten wir fest, daß die Ausbreitung stark gehemmt war. Riesenformen und Große Formen sahen wir nur selten.
Die Vergleichsbefunde waren bis auf die hochgradig gesteigerte Kapillardurchlässigkeit normal.

Neben diesen symptomatischen Thrombozytose-Formen scheint es auch eine primäre oder essentielle Form der Thrombozythämie zu geben. Sie ist selten (MARCUS und ZUCKER, 63) und wird als eine - zumindest primär - auf die Thrombozyten beschränkte Erkrankung des myeloproliferativen Formenkreises angesehen (BUSSI, JEAN und Le COULTRE, 25), die später häufig in eine chronische Myelose übergeht (LANDER und DAVEY, 57; BOWIE, THOMPSON und OWEN, 1o). Einer unserer Fälle kann hier eingeordnet werden.

> Bei der Patientin W.A. (Tab.7, Fall 9) dürfte es sich um eine primäre Thrombozythämie gehandelt haben. Sie wurde wegen einer starken Blutungsneigung (Nasenbluten, blaue Flecke) stationär aufgenommen.
>
> Bei der Ausbreitungsuntersuchung fanden wir eine starke Vermehrung der Riesenformen und der Großen Formen bei gleichzeitiger Abnahme der Kleinen Formen. Der Anteil der nicht ausgebreiteten Formen war normal. Wir konnten bei dieser Patientin Riesenformen mit einem Durchmesser von z.T. mehr als 35 µ beobachten. Bild 4 zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat.
> Epikritisch ist bemerkenswert, daß einige Wochen später - kurz vor dem Tode der Patientin - im Sternalmark vermehrt unreife Vorstufen der weißen Blutzellen gefunden wurden.

Wie bei der Thrombozytopenie sind auch bei der Thrombozytose nicht allein Veränderungen des Ausbreitungsbildes zu beobachten. Genaue klinische und hämatologische Untersuchungen lassen auch hier eine Vielzahl pathologischer Befunde erkennen.
Thrombozytosen gehen häufig mit einer Blutungsneigung

und weniger häufig mit einer Thromboseneigung einher (BRAUNSTEINER, 12; BOWIE, THOMPSON und OWEN, 1o; LANDER und DAVEY, 57; BUSSI, JEAN und Le COULTRE, 25).
Von unseren Patienten wies nur Frau P.M. (Angiohämophilie-Verdacht, Familienuntersuchung) keine Blutungsneigung auf. Bei den anderen war klinisch oder anamnestisch eine Blutungsneigung bekannt.

Auffallend häufig, und zwar in 12 (von 15) Fällen fanden wir bei unseren Thrombozytose-Fällen eine verstärkte Retraktion des Blutgerinnsels. Dagegen gab BIGELOW (5) an, daß die Retraktion bei 3 Fällen mit mehr als 1.000.ooo/cmm Thrombozyten normal war.
Vom gleichen Autor wurde berichtet, daß die Kapillarresistenz bei 4 Patienten mit einer Thrombozytose normal gewesen war. Wir sahen bei 8 (von 15) Fällen eine vermehrte Kapillardurchlässigkeit.

Andererseits konnte BIGELOW (5) bei 4 (von 7) Fällen mit hochgradiger Thrombozytose eine verlängerte Blutungszeit beobachten. Von unseren Patienten wiesen nur 3 (von 15) Fällen eine verlängerte Blutungszeit auf.

BIGELOW (5) untersuchte auch das Verhalten des Prothrombinverbrauchs bei Thrombozytose-Fällen und fand bei 6 Patienten normale Verhältnisse vor. Wir konnten bei 1 (von 15) Fällen einen verminderten Prothrombinverbrauch feststellen.

Bei der Adhäsivität und der Gesamtgerinnung waren die Ergebnisse uneinheitlich.
Adhäsivitätsbestimmungen waren bei 13 unserer 15 Patienten durchgeführt worden. Die Adhäsivität war viermal gesteigert, viermal vermindert und fünfmal normal. Von BOWIE, OWEN, THOMPSON und DIDISHEIM (9) wurden 2 Fälle mit einer Thrombozythämie beschrieben, bei denen die Adhäsivität vermindert war.

Die Gesamtgerinnung war ebenfalls bei 13 (von 15) Fällen bestimmt worden. Sie war sechsmal normal, fünfmal verlängert und zweimal verkürzt. Angaben über das Verhalten der Gesamtgerinnung bei Thrombozytose-Fällen sind uns aus der Literatur nicht bekannt.

Leicht bis mäßig erhöhte Thrombozytenzahl

Im Kollektiv der 17 Fälle mit Thrombozytenzahlen zwischen 300.ooo und 400.ooo/cmm lagen keine signifikanten Abweichungen vom normalen Ausbreitungsverhalten vor.
Im einzelnen waren die Ergebnisse aber recht unterschiedlich.

Bei 2 Kranken mit chronischer Hepatitis war die Ausbreitung einmal gehemmt (Tab.8, Fall 1) und einmal gesteigert (Tab.8, Fall 16).

APPEL (1) stellte die Ausbreitungshemmung bei Leberparenchymerkrankungen in den Vordergrund. Dagegen war nach BREDDIN, BAUKE, FEDERLIN und ISLEIB (2o) und nach BREDDIN (18) die Ausbreitung bei chronischen Leberparenchymerkrankungen meist gesteigert.

Eine Patientin mit einer Osteomyelosklerose (Tab. 8, Fall 2) hatte blaue Flecke und litt unter häufigem Nasenbluten.
Wir konnten eine eindeutige Ausbreitungshemmung beobachten. Die Retraktion war verstärkt und die Kapillardurchlässigkeit erhöht.

BREDDIN (17) fand bei Osteomyelofibrosen meist eine Ausbreitungshemmung ("Rechtsverschiebung"). Er nimmt an, daß es infolge der fortschreitenden Knochenmarksverdrängung zu einer verminderten Thrombozytenneubildung kommt. Dadurch soll es zum Überwiegen gealterter Plättchen kommen.

2 Kranke waren wegen einer Polyzythämie mit P^{32} behandelt worden (Tab.8, Fall 6 und 7). Die Ausbreitung war einmal gesteigert, einmal waren die Großen Formen leicht vermehrt. Neben einem positiven Rumpel-Leede-Test konnten wir bei beiden eine verlängerte Gesamtgerinnung beobachten.

Bei 3 (von 4) Patienten mit Polyzythämie und ausgeprägter

Thrombozytose hatten wir eine Ausbreitungshemmung festgestellt (vgl. den vorhergehenden Abschnitt). Bei drei weiteren Kranken mit Polyzythämie und normalen Plättchenzahlen war zweimal die Ausbreitung gehemmt, einmal war sie normal. In Tabelle 9 sind alle Polyzythämie-Fälle zusammengestellt.

Nach unseren Ergebnissen scheint die Ausbreitungshemmung bei der Polyzythämie zu überwiegen. Bei den Kleinen Formen war eine signifikante Abnahme ($p < 0{,}01$), bei den Übergangsformen dagegen eine eindeutige Vermehrung ($p < 0{,}005$) festzustellen.

Bei 3 Patienten bestand der Verdacht auf eine Angiohämophilie. Die Thrombozytenzahlen waren jeweils leicht erhöht.
Bei den Brüdern P.B. und P.D. (Tab.8, Fall 8 und 9) war wiederholt eine verlängerte Gesamtgerinnung aufgefallen. Ein Faktor VIII- oder Faktor IX-Mangel konnte nicht nachgewiesen werden.
Bei beiden waren die Übergangsformen und die Spinnenformen vermindert, die Kleinen Formen dagegen erheblich vermehrt.

Die Patientin M.U. (Tab.8, Fall 17) hatte - bei geringer Faktor IX-Verminderung - eine verlängerte Gesamtgerinnung. Bei ihr waren die Großen Formen und die Übergangsformen leicht vermehrt, der Anteil der übrigen Formen lag im normalen Streubereich.
Bei den Vergleichsbefunden fielen die verstärkte Retraktion, die etwas verlängerte Blutungszeit und der positive Rumpel-Leede-Test auf.

Der Patient K.K. (Tab.8, Fall 10) befand sich im Remissionsstadium einer ätiologisch unklaren Panmyelophthise. Die Ausbreitung war deutlich gehemmt mit einer Verminderung aller vollständig ausgebreiteten Formen.
Die Adhäsivität war unzureichend und die Kapillardurchlässigkeit erhöht.

Mitteilungen über das Ausbreitungsverhalten bei Panmyelophthisen fanden wir in der Literatur nicht. Dagegen konnte BREDDIN (17) bei Teil-Aplasien, und zwar bei Fällen mit aplastischer Anämie, eine Ausbreitungshemmung beobachten.

Die Ergebnisse von 2 Patienten (Tab.8, Fall 11 und 15) werden noch an anderer Stelle besprochen (vgl. Abschn. 2.4 und 2.5).

Bei einer Patientin mit einer unklaren Polyglobulie (Tab.8, Fall 12) waren bis auf eine Vermehrung der Runden Formen keine Abweichungen festzustellen.

Nach BREDDIN (17) ist das Vorhandensein von Runden Formen grundsätzlich als Ausbreitungsstörung anzusehen. Wir fanden bis zu 6 %o Runde Formen auch bei Normalpersonen.

Bei der Patientin B.M. (Tab.8, Fall 13) war eine perniziöse Anämie bekannt, die unter B_{12}-Gaben voll kompensiert war.
Die Ausbreitung war bis auf eine Zunahme der Runden Formen auf 8 %o normal.

BREDDIN, BAUKE, FEDERLIN und ISLEIB (2o) und BREDDIN (17) beschrieben bei unbehandelten Perniziosa-Kranken mit einer Thrombozytopenie eine Ausbreitungssteigerung. Sie wiesen darauf hin, daß es nach B_{12}-Gaben mit der Normalisierung des roten Blutbildes auch zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl und zur Normalisierung des Ausbreitungsbildes kommt.

Die Patientin D.A. (Tab.8, Fall 14) hatte eine chronische Lymphadenose, die mit Chlorambucil behandelt wurde.
Sie litt unter Nasenbluten und hatte blaue Flecke.
Die Ausbreitung war stark gehemmt: Abnahme der Kleinen Formen und der Übergangsformen, Vermehrung der Spinnenformen und der Runden Formen.

Die Präparate von 4 weiteren Patienten mit chronischer Lymphadenose waren so erheblich mit weißen Blutzellen bedeckt, daß keine Auswertung möglich war. Teilweise waren die Verunreinigungen bereits mit bloßem Auge erkennbar; typisch waren eisblumenartige Muster.
Bild 5 zeigt ein solches nicht auswertbares Präparat.

2.4 Besprechung der Ergebnisse bei 3 Plasmozytom-Fällen mit unterschiedlichen Thrombozytenzahlen

Wir untersuchten insgesamt 3 Kranke mit einem Plasmozytom. In je einem Fall waren die Thrombozytenzahlen leicht vermindert, normal bzw. leicht erhöht. Die beiden Fälle mit leicht verminderten bzw. vermehrten Plättchenzahlen wurden bereits in den vorhergehenden Abschnitten erwähnt. Die Ergebnisse der 3 Plasmozytom-Fälle wurden unter besonderer Berücksichtigung des Gesamteiweißgehaltes und des Anteils der Paraproteine im Serum in Tabelle 1o zusammengetragen.

Die Diagnose 'Plasmozytom' war bei allen serologisch und bioptisch (Sternal- oder Beckenkammpunktat) gesichert.

> Wir konnten bei allen eine Ausbreitungshemmung feststellen. Riesenformen sahen wir nur bei einem Patienten. Die Großen Formen waren erheblich vermindert, in 2 Fällen auch die Kleinen Formen. Zweimal waren die Spinnenformen stark vermehrt, einmal lagen sie an der oberen Grenze der Norm. Im Wilcoxon-Test waren bei den genannten Formen jeweils signifikante Abweichungen nachweisbar, die geringe Zahl der beobachteten Fälle ist dabei allerdings zu berücksichtigen.

Diese Ausbreitungshemmung ist vermutlich auf das Vorhandensein von Paraproteinen im Serum zurückzuführen. Eine Ausbreitungshemmung durch Makro- und Kryoglobuline wurde zuerst von BRAUNSTEINER (12) beschrieben. PACHTER, JOHNSON, NEBLETT und TRUANT (71) fanden bei der Makroglobulinämie Waldenström, daß die Thrombozyten, von Makroglobulinen eingehüllt ("coated"), ihre hämostatische Wirksamkeit verlieren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen JORGENSEN und BORCHGREVINK (49) bei der histologischen Untersuchung des Plättchenpfropfes bei Makroglobulinämien.

Über eine Ausbreitungshemmung beim Plasmozytom wurde von IBROM (45), BREDDIN und BÜRCK (21), SINAKOS, SULTAN, CAEN und BERNARD (81) und von BREDDIN (17) berichtet.

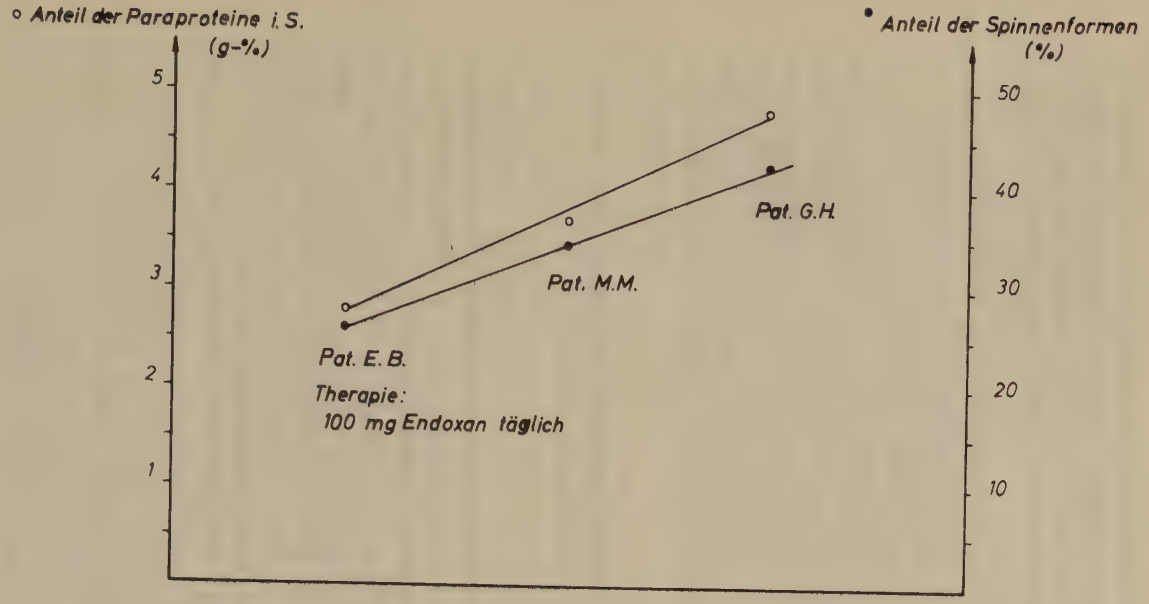

Abb. 6 *Der Grad der Ausbreitungshemmung (Beispiel: Spinnenformen) bei 3 Patienten mit einem Plasmozytom scheint von der Menge der Paraproteine i.S. abzuhängen*

Bei unseren 3 Fällen stand der Grad der Ausbreitungshemmung offenbar in direkter Beziehung zur Menge der Paraproteine im Serum, d.h. je größer der absolute Anteil pathologischer Serumproteine war, desto stärker war die Ausbreitung gehemmt.
In Abbildung 6 sind die Verhältnisse graphisch dargestellt.

Bei 2 Kranken war unter der Behandlung mit Cyclophosphamid eine schwere Leukopenie (M.M.) bzw. eine toxische Leberschädigung (G.H.) aufgetreten, so daß die Behandlung abgebrochen werden mußte. Dagegen stand die Patientin E.B. unter einer Erhaltungsdosis von 1oo mg Cyclophosphamid täglich.
In den ersten beiden Fällen war die Ausbreitung stark gehemmt, während die Ausbreitung bei der Patientin E. B. nur leicht gehemmt war. Es scheint, als habe sich bei der zytostatisch weiterbehandelten Patientin mit dem Rückgang der Paraproteinmenge im Serum auch die Ausbreitung annähernd normalisiert.

2.5 Verlaufsbeobachtung bei einem Fall von M. Werlhof vor und nach der Splenektomie

Bei dem Patienten S.E. mit einem M. Werlhof hatten wir Gelegenheit, die Ausbreitung 4 Tage vor und 3 bzw. 28 Tage nach der Splenektomie zu untersuchen. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengestellt.

Bei einer Thrombozytenzahl von 10.ooo/cmm konnten wir 4 Tage vor der Splenektomie eine hochgradige Vermehrung der Großen Formen (in geringem Umfang auch der Riesenformen und der Kleinen Formen) beobachten. Die Blutungszeit war verlängert; Retraktion und Adhäsivität waren stark vermindert, ebenso der Prothrombinverbrauch. Der Rumpel-Leede-Test war positiv.

Bild 6 zeigt das Ausbreitungsverhalten 4 Tage vor der Splenektomie.

Am 3. postoperativen Tage war die Plättchenzahl auf 758.ooo/cmm angestiegen. Die Ausbreitung war jetzt deutlich gehemmt. Der Anteil der nicht ausgebreiteten Formen betrug mehr als 50 % (normal ca. 15 - 30 %); vgl. dazu Bild 7.
Bis auf die etwas verkürzte Gesamtgerinnung waren die Vergleichsbefunde normal (Blutungszeit und Kapillarresistenz wurden nicht bestimmt).

28 Tage nach der Splenektomie hatte der Patient 384.000/cmm Thrombozyten. Die Abweichungen vom normalen Ausbreitungsverhalten waren nur geringfügig; eine leichte Zunahme der Großen Formen und der Kleinen Formen lag vor. Bild 8 zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat.

In der Abbildung 7 ist das Verhalten der Thrombozytenzahl (a), der Thrombozytenausbreitung (b) am Beispiel der Großen Formen, der Retraktion (c) und der Adhäsivität (d) vor und nach der Splenektomie dargestellt. Die Normalbereiche sind schraffiert.

Eine Ausbreitungssteigerung bei einem Kranken mit M.Werlhof wurde zuerst von KREITER (55) beschrieben.
BREDDIN und BÜRCK (21) fanden, daß auch bei anderen Erkrankungen, bei denen es zu einer vermehrten Speicherung von Thrombozyten in der (meist) vergrößerten Milz kommen kann ('Hypersplenie-Syndrom') eine Ausbreitungssteigerung zu beobachten ist.
Später berichtete BREDDIN (18), daß er bei 22 Kranken mit M. Werlhof eine Ausbreitungssteigerung ('Linksverschiebung') feststellen konnte. An anderer Stelle (17) teilte er mit, daß es nach erfolgreicher operativer aber auch konservativer Therapie der Werlhofschen Erkrankung zu einer Normalisierung des Ausbreitungsbildes kommt.
Nach BREDDIN (18) ist das Vorhandensein einer Ausbreitungssteigerung ('Linksverschiebung') beim M. Werlhof für die Prognose der Krankheit von entscheidender Bedeutung:
So ist die Linksverschiebung nach BREDDIN beweisend dafür, daß

1. die Plättchensequestration in der Milz überwiegt (Fehlen der alten Thrombozytenformen) und daß
2. die Thrombozytopoese gut ist (Überwiegen junger Plättchenformen).

BREDDIN (18) macht die Indikation zur Splenektomie geradezu vom Vorhandensein einer Linksverschiebung abhängig.

Nach der Splenektomie kommt es meist zu einer vorübergehenden Thrombozytose (PENNY, ROZENBERG und FIRKIN, 73).

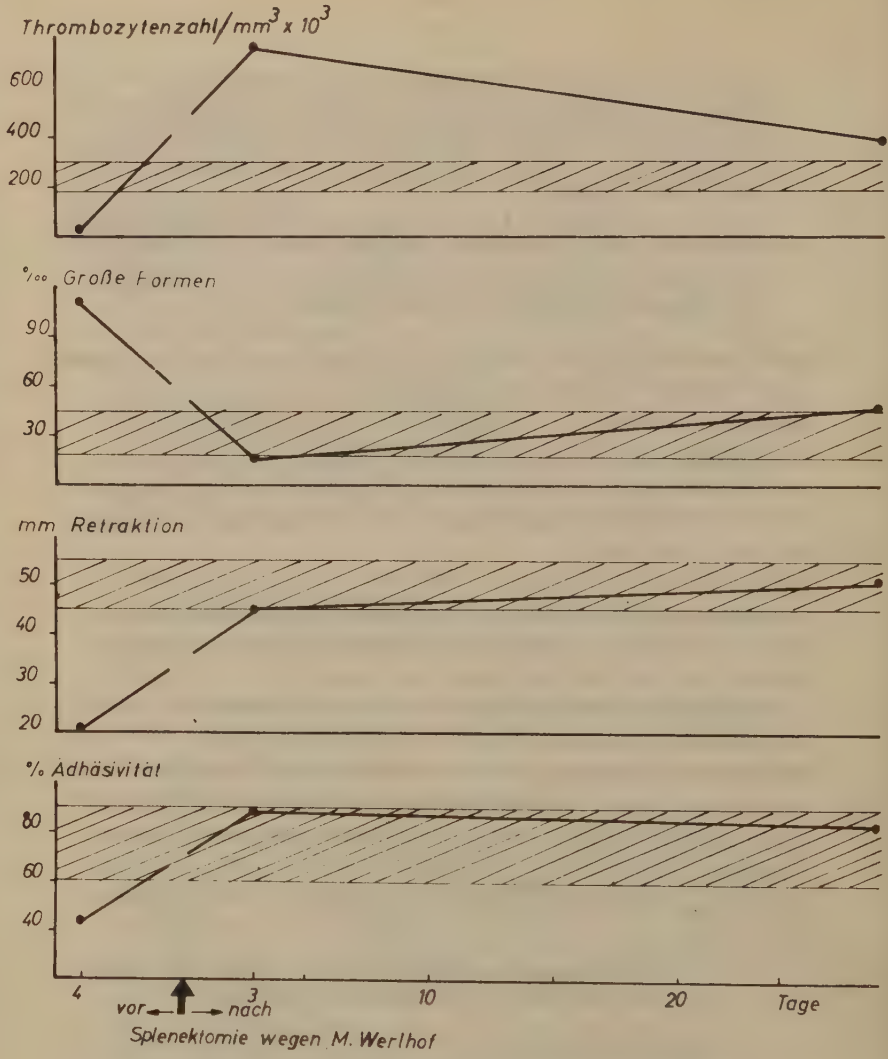

Abb. 7 Das Verhalten der Thrombozytenzahl, der Thrombozytenausbreitung (Beispiel: Große Formen), der Retraktion und der Adhäsivität vor und nach der Splenektomie. Die Normalbereiche sind schraffiert.

Auch bei unserem Patienten war die Thrombozytenzahl unmittelbar nach der Splenektomie hochgradig, 4 Wochen später dagegen nur noch mäßig erhöht.
Nach HIRSH, McBRIDE und DACIE (41) ist die Adhäsivität nach der Splenektomie signifikant erhöht. Bei unserem Patienten war die Adhäsivität vor der Splenektomie vermindert, 3 Tage danach lag sie an der oberen Grenze der Norm.

2.6 Ergebnisse bei Patienten mit qualitativen Thrombozytenstörungen

Das Kollektiv der Fälle mit Verdacht auf eine funktionelle Plättchenstörung umfaßt 19 Patienten, deren Befunde im einzelnen in Tabelle 12 zusammengetragen sind.
Eine Thrombozytopathie nahmen wir an, wenn folgende Voraussetzungen gegeben waren:

1. Es liegt eine klinisch manifeste oder anamnestisch bekannte Blutungsneigung vor.
2. Eine Krankheit, die immer oder häufig eine Blutungsneigung zur Folge hat, besteht nicht.
3. Die Thrombozytenzahlen weichen nicht mehr als 5 % von der oberen bzw. der unteren Grenze der Norm (180.000 - 300.000 cmm) ab.
4. Eine Störung im System der plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist nicht vorhanden.

Unter 19 Patienten mit Verdacht auf eine Thrombozytopathie befand sich nur 1 Mann (Tab.12, Fall 14).

Bei den Kranken waren folgende Zeichen einer Blutungsneigung bekannt (entsprechend der Reihenfolge in Tabelle 12):

(1) B.U. Nachbluten nach Zahnextraktion
(2) H.G. Nachbluten, Nasenbluten, starke Regelblutungen
(3) R.M. Schubweise petechiale Blutungen an der unteren Körperhälfte
(4) L.M. Zahnfleischbluten, Nasenbluten, blaue Flecke

(5) P.E. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, starke Blutung nach einer Curettage

(6) B.E. Starke, langdauernde Regelblutung 3 Monate post partum

(7) L.E. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, blaue Flecke

(8) H.T. Langdauerndes Nachbluten, blaue Flecke

(9) R.U. Nachbluten, blaue Flecke, Nasenbluten

(1o) K.C. Blaue Flecke

(11) S.K. Neigung zu petechialen Blutungen

(12) R.I. Nasenbluten

(13) S.M. Unklare Hämaturie (Tumor, Tbc und Konkremente ausgeschlossen)

(14) W.G. Unklare Hämaturie (Verdacht auf Beckentumor)

(15) K.R. Langes Nachbluten, blaue Flecke

(16) K.A. Unklare Hämaturie (Tumor, Tbc und Konkremente ausgeschlossen)

(17) J.G. Seit Jahren blaue Flecke

(18) U.S. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, blaue Flecke

(19) R.K. Nasenbluten, Zahnfleischbluten, blaue Flecke

Die Auswertung der Ergebnisse im Wilcoxon-Test ergab eine signifikante Abnahme der Zahl der Großen Formen ($p < 0{,}005$) und der Kleinen Formen ($p < 0{,}005$) sowie eine ebenfalls eindeutige Zunahme der Übergangsformen ($p < 0{,}01$) und der Spinnenformen ($p < 0{,}01$); vgl. Tabelle 3.
In Abbildung 8 sind die Mittelwerte und die Streubreite im Vergleich zum Normalkollektiv aufgetragen.

Die Ergebnisse im einzelnen:
In 11 Fällen war die Ausbreitung eindeutig gehemmt. Bei 9 dieser 11 Patienten waren die Großen Formen hochgradig vermindert (10 ‰ und weniger). In 2 Fällen war die Ausbreitung bis auf eine leichte Abnahme der Großen Formen normal, in 2 Fällen war die Ausbreitung völlig normal. Bei einer Patientin lag - infolge erheblich vermehrter Übergangsformen - eine Ausbreitungshemmung vor. In 2 Fällen waren die Übergangsformen vermehrt, die Spinnenformen dagegen vermindert. Einmal fanden wir die Großen Formen vermindert und die Kleinen Formen vermehrt.

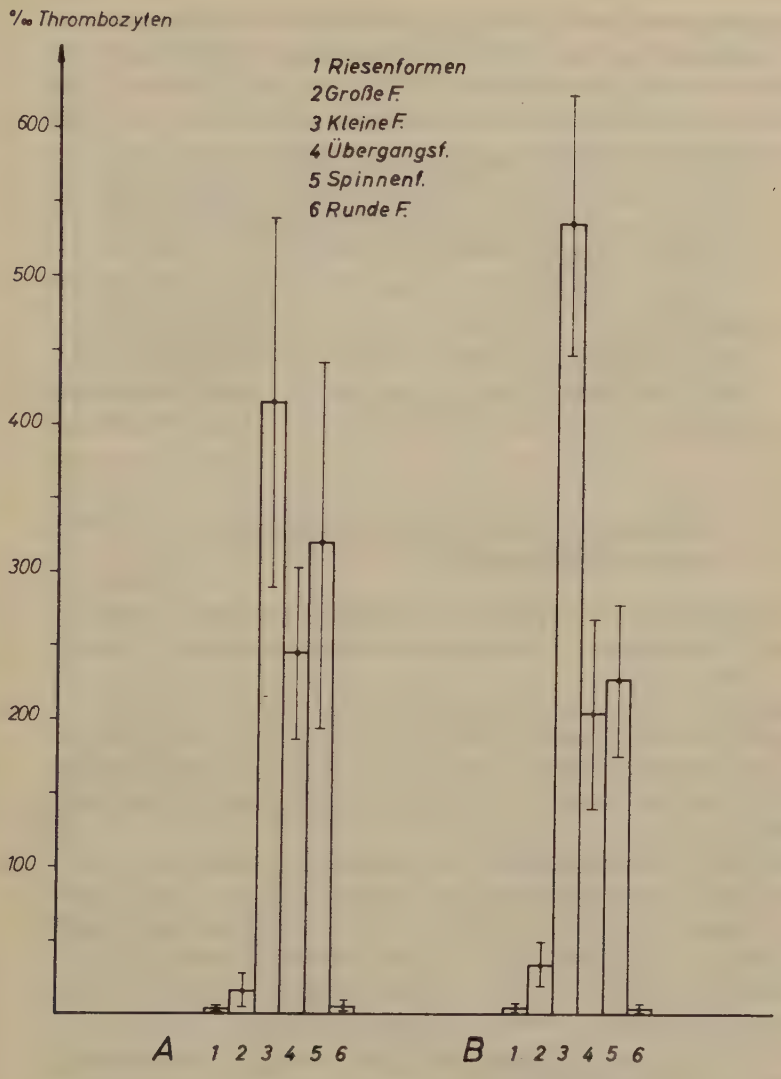

Abb. 8 *Vergleich der Mittelwerte von 19 Patienten mit Thrombozytopathie-Verdacht (A) und von 35 Normalpersonen (B)*

Daraus ergibt sich, daß die Ausbreitung insgesamt zwölfmal gehemmt war, daß sie in 5 Fällen gestört und nur in 2 (von 19) Fällen normal war.
Eine Ausbreitungssteigerung sahen wir nicht.

Die Kapillardurchlässigkeit war in 15 (von 19) Fällen erhöht. Beziehungen zwischen der Schwere der Kapillardurchlässigkeit und dem Grad der Ausbreitungshemmung waren nicht erkennbar. Die Ausbreitung war auch in 2 (von 4) Fällen mit normaler Kapillarfestigkeit stark gehemmt.
In weniger als der Hälfte der Fälle fanden wir eine verlängerte Blutungszeit und eine verlängerte Gesamtgerinnung.
Die Retraktion war zehnmal normal, fünfmal vermindert und viermal verstärkt.
Adhäsivitätsbestimmungen waren nur in 16 Fällen durchgeführt worden. Die Adhäsivität war in 4 Fällen vermindert.

2.7 Besprechung der Ergebnisse bei qualitativen Thrombozytenstörungen

Unter einer Thrombozytopathie verstehen wir eine funktionelle (qualitative) Plättchenstörung bei normaler Plättchenzahl, s.oben.
Der Begriff "Thrombozytopathie" wurde früher oft synonym für die Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli verwendet oder nicht scharf genug von dieser unterschieden (BRAUNSTEINER, FELLINGER und PAKESCH, 13; GROSS, GEROK, LÖHR, WALLER, VOGELL, THEOPOLD, 37).
Bei der Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli handelt es sich um eine - wahrscheinlich autosomal - rezessiv - vererbbare Krankheit, die durch eine hochgradige Retraktionsstörung gekennzeichnet ist (LÖHR, 59; BOWIE, THOMPSON und OWEN, 1o; LÖHR, 6o); sie ist nach GROSS (36) nicht häufig.
Gelegentlich wurde "Thrombozytopathie" auch als Oberbegriff für quantitative und qualitative Thrombozytenstörungen verwendet (GROSS, 35).

BRAUNSTEINER (12) nahm bereits 1955 einen Mangel an Plätt-

chenfaktor 3 bei bestimmten funktionellen Plättchenstörungen an und bezeichnete diese als Thrombozytopathien zur Unterscheidung von der Thrombasthenie. BOWIE, THOMPSON und OWEN (16) unterschieden später Thrombozytopathien auf Grund eines angeborenen Plättchenfaktor 3 - Mangels (sehr selten) von Thrombozytopathien auf Grund einer Plättchenfaktor 3 - Freisetzungsstörung (häufig).
Inzwischen wurden "thrombasthenische Thrombozytopathien" beschrieben (QUICK, 77).

BREDDIN und BÜRCK (21) und BREDDIN (17) fanden bei Thrombozytopathien meist eine erhebliche Ausbreitungshemmung. BREDDIN (17) wies darauf hin, daß sich - bei erworbenen Thrombozytopathien - das Remissionsstadium an der Normalisierung des Ausbreitungsbildes erkennen läßt.
Wie die zuletzt genannten Autoren fanden auch wir bei der Mehrzahl, und zwar bei 12 von 19 Patienten mit Thrombozytopathie - Verdacht eine fast immer hochgradige Ausbreitungshemmung.
In 5 Fällen war die Ausbreitung gestört (in 2 Fällen in Form einer leichten Ausbreitungshemmung), nur zweimal war die Ausbreitung normal.

Bei Thrombozytopathien ist aber nicht nur die Ausbreitung gestört. Offenbar sind auch andere Thrombozytenfunktionen beeinträchtigt.
So findet sich oft eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäßwand, für deren Abdichtung die Thrombozyten von wesentlicher Bedeutung sein dürften. Die Kapillarresistenzprüfung nach Rumpel-Leede ergab bei 15 unserer 19 Patienten eine vermehrte Kapillardurchlässigkeit. Auch BRAUNSTEINER (12) fand bei Thrombozytopathien häufig einen positiven Rumpel-Leede-Test.

Auch die Blutungszeit ist bei Thrombozytopathien meist deutlich verlängert (BRAUNSTEINER, 12; NIEMEYER und REUTER, 7o).

So fanden wir in 8 (von 19) Fällen eine verlängerte Blutungszeit.

Nach unseren Beobachtungen scheint die Retraktion des Blutgerinnsels ebenfalls gestört zu sein. In 5 (von 19) Fällen konnten wir eine verminderte Retraktion beobachten, viermal war die Retraktion allerdings verstärkt. Demgegenüber beschrieb BRAUNSTEINER (12) bei der gleichen Zahl untersuchter Fälle ein normales Retraktionsverhalten.

BRAUNSTEINER wies an gleicher Stelle auch darauf hin, daß der Prothrombinverbrauch beim Vorliegen einer Thrombozytopathie starken Schwankungen unterworfen wäre. Nur bei einem unserer 19 Patienten war der Prothrombinverbrauch etwas vermindert.

Offenbar ist auch die Adhäsivität der Thrombozyten bei Thrombozytopathien beeinträchtigt. Wir fanden die Adhäsivität bei 4 (von 16 untersuchten) Fällen vermindert. BOWIE, OWEN, THOMPSON und DIDISHEIM (9) berichteten ebenfalls über einen Fall von Thrombozytopathie, bei dem die Adhäsivität vermindert war.

Wir berichten im folgenden über 3 Patienten, bei denen eine - in zwei Fällen jahrelange - unklare Blutungsneigung bestand. Wir konnten bei ihnen eine eindeutige Ausbreitungsstörung, und zwar eine Ausbreitungshemmung feststellen. Wir glauben, daß es uns dabei mit Hilfe der Ausbreitungsuntersuchung gelungen ist, das Vorliegen einer funktionellen Plättchenstörung nachzuweisen:

(a) Patientin R.M. (Tabelle 12, Fall 3)

Die Vorgeschichte der Patientin ergab keinen Anhalt für eine familiär gehäufte Blutungsneigung. Die Patientin war von 1923 bis 1935 als Röntgenassistentin - nach ihren Aussagen weitgehend ungeschützt - einer starken Strahlenbelastung (Röntgen, Radium, Mesothorium) ausgesetzt. Von 1935 bis 1944 führte sie eine Ehe, die kinderlos blieb. Ab 1944 arbeitete sie erneut als Röntgenassistentin.
Im Winter 1948/49 trat innerhalb weniger Tage ein

von der Gürtellinie abwärts die gesamte untere Körperhälfte ergreifendes "Ekzem" auf. Es soll seitdem - von kurzen erscheinungsfreien Intervallen abgesehen - dauernd in wechselnder Ausprägung bestanden haben. Die obere Körperhälfte sei nie befallen gewesen.
Eine Verschlechterung des Zustandes trat immer dann ein, wenn die Patientin besonderen physischen oder psychischen Belastungen ausgesetzt war.

Wir konnten bei der Patientin multiple Petechien am Unterbauch, den Nates und an beiden Beinen feststellen. An den Unterschenkeln und Fußrücken hatte die Patientin blaue Flecke. Der Rumpel-Leede-Test war maximal positiv. Blutungszeit und Gesamtgerinnung waren gering verlängert, die Adhäsivität stark vermindert.
Der Anteil der vollständig ausgebreiteten Formen war erheblich vermindert, der Anteil der unvollständig ausgebreiteten Übergangsformen war mit 41,7 % dagegen doppelt so hoch wie normal (14 - 26 %). Die nicht ausgebreiteten Formen waren in normaler Zahl vorhanden.
Bild 9 zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat.

Bei der Patientin liegt unserer Ansicht nach eine - auf Grund jahrelanger Strahlenexposition - erworbene Thrombozytopathie vor, die sich an der Hemmung der vollständigen Thrombozytenausbreitung erkennen läßt.

(b) Patientin L.E. (Tabelle 12, Fall 7)

Die Patientin hatte seit 2 Jahren häufig Nasenbluten und Zahnfleischbluten und bekam sehr leicht blaue Flecke. Sie wurde wegen einer Makrohämaturie und starker, kolikartiger Schmerzen in der rechten Nierengegend stationär aufgenommen. Alle Nierenfunktionsprüfungen waren normal. Die Zystoskopie ergab eine zeitgerechte, seitengleiche Harnausscheidung aus beiden Ureterostien. Auf der Abdomenübersichtsaufnahme und im i.v.-Pyelogramm waren keine konkrementverdächtigen Verschattungen nachweisbar. Einen geringen Anhalt auf ein möglicherweise spontan abgegangenes Konkrement bot ein etwas weitgestelltes Nierenbeckenkelchsystem rechts. Eine Tbc konnte mikroskopisch, kulturell und im Tierversuch ausgeschlossen werden.

Die Ausbreitung war stark gehemmt. Die Großen Formen und die Kleinen Formen waren hochgradig vermindert, dagegen betrug der Anteil der Spinnenformen 51,7 % (normal 16 bis 29 %).
Der Rumpel-Leede-Test war positiv, die Retraktion etwas vermehrt und der Prothrombinverbrauch leicht vermindert.

Möglicherweise wurde die Hämaturie ursprünglich durch ein die ableitenden Harnwege verletzendes Konkrement hervorgerufen. Da die Hämaturie jedoch über Wochen hin anhielt, in denen keine weiteren Koliken mehr auftraten,

sind wir auf Grund des Ausbreitungsbefundes der Ansicht, daß eine Blutungsbereitschaft infolge einer funktionellen Plättchenstörung vorgelegen hat. Nasen- und Zahnfleischbluten und spontan auftretende blaue Flecke sprechen ebenfalls dafür.

(c) Patientin K.A. (Tabelle 12, Fall 16)

Bei der 23-jährigen Hebamme aus Afghanistan trat 2 1/2 Jahre vorher erstmals eine Makrohämaturie auf. Kolikartige Schmerzen hatte sie nie. Dem Begleitschreiben eines afghanischen Krankenhauses war zu entnehmen, daß die Patientin - obwohl nie eine Tuberkulose nachgewiesen worden war - wegen eines zwischenzeitlich aufgetretenen erythema nodosum mit Isobenzacyl behandelt worden war. Da in Afghanistan nach mehr als 2-jähriger Beobachtung die Ursache der praktisch dauernd bestehenden Makrohämaturie nicht geklärt worden war, wurde die Patientin nach Deutschland geschickt. Sie traf am 22.12. 1965 in Berlin ein und wurde sofort stationär aufgenommen.
Verlaufsbericht bis zum Tag der Thrombozytenausbreitungsuntersuchung am 8.3.1966:

31.12.65: Wegen einer Furunkulose wird die Patientin mit Erycin^{R} behandelt.
5. 1.66: Eine Untersuchung auf Porphyrie bleibt ergebnislos.
7. 1.66: Es wird an die Möglichkeit einer Bilharziose gedacht: "Germaninprovokation". Im Harn sind keine Schistosomen nachweisbar.
Ein Isotopennephrogramm ist unauffällig.
8. 1.66: Auftreten eines allergischen Exanthems am Rücken.
12. 1.66: Laparoskopiebefund: mäßig vergrößerte Leberlappen, etwas vergrößerte Milz. Diagnose: Hepatosplenomegalie bei portaler Hypertension. Erneut Bilharzioseverdacht. Gabe von 6 g Chloramphenicol. Histologischer Befund eines Leberstanzzylinders: mittelschwerer regressiver Leberparenchymschaden (Porphyrie?).
28. 1.66: Im Urin werden bilharzieneier-verdächtige Gebilde gefunden. Die Zerkarienhüllen-Reaktion ist negativ.
5. 2.66: Behandlung mit Ambillar^{R}.
14. 2.66: Hb 9,8 g%, Ery. 3,9 Mio/cmm, Hb_E 25,1: Bluttransfusion.
Jetzt Verdacht auf Herdnephritis. Gabe von Megacillin^{R} und Decortin^{R}.
3. 3.66: Sternalpunktion: normaler Knochenmarksbefund, Megakaryozyten morphologisch unauffällig.
7. 3.66: Leberblindpunktion: hochgradige Braunpigmentierung der Leberzellen.

Die Makrohämaturie bestand während der ganzen Zeit. Im Gerinnungsstatus waren keine Abweichungen festzustellen. Die Blutungszeit war normal, die Kapillardurchlässigkeit nicht erhöht. Nur die Retraktion war auffällig gesteigert.

Wir fanden eine hochgradige Ausbreitungshemmung. Riesenformen waren überhaupt nicht vorhanden. Noch ausgeprägter als im vorhergehenden Fall waren die Großen Formen und die Kleinen Formen vermindert. Die Spinnenformen waren mit 52,4 % (normal 16 - 29 %) erheblich und die Runden Formen mit 1,7 % (normal bis 0,6 %) noch deutlich vermehrt.
Bild 1o zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat.

Epikritisch ist bemerkenswert, daß die linke Niere - nachdem angiographisch eine Aussparung festgestellt worden war - einen Monat später operativ freigelegt wurde. Sie war makroskopisch unauffällig. Es wurde ein Stanzzylinder entnommen und die Nephropexie durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab eine subakute bis subchronische Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag.

Wir sind der Ansicht, daß auch hier eine funktionelle Plättchenstörung vorgelegen haben muß, da die jahrelange Makrohämaturie durch die Nephritis allein nicht befriedigend erklärt wird.

3. Diskussion

3.1 Beziehungen zwischen Größe und Alter der Thrombozyten

Die Frage, ob zwischen der Größe und dem Alter der Thrombozyten Beziehungen bestehen, ist von verschiedenen Autoren untersucht worden.

McDONALD, ODELL und GOSSLEE (67) konnten bei Ratten mit Hilfe eines Anti-Thrombozyten-Serums junge Plättchen gewinnen und deren Alterungsprozeß verfolgen. Sie sahen, daß junge Thrombozyten signifikant größer waren als gealterte Plättchen.
DETWILER, ODELL jr. und McDONALD (28) fanden, daß junge Rattenthrombozyten um rund 25 % größer waren als gealterte Thrombozyten. ROSSI und GROGAN (79) untersuchten mit Hilfe von Radioisotopen die Glykolyse in den Thrombozyten und stellten fest, daß alte Plättchen - infolge ihres Unvermögens ATP aus ADP zu bilden - eine vermehrte Aggregationsneigung aufweisen (ADP-Effekt) und außerdem an Substanz verlieren, also kleiner werden. Nach PAULUS (72) ist der Substanzverlust durch Ausstoßung von Organellen denkbar, die der kontraktile Thrombozyt nach Art einer apokrinen Sekretion freisetzt. Die kontraktile Substanz dürfte mit dem Thrombosthenin (BETTEX-GALLAND und LÜSCHER, 4) identisch sein.
Auf die größere Klebrigkeit alter Thrombozyten wurde auch von MARX und DERLATH (65) hingewiesen.
BREDDIN und BÜRCK (21) untersuchten das Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten bei Patienten mit einer Thrombozytopenie, deren Ursache in einer vermehrten Speicherung der Plättchen in der meist vergrößerten Milz zu suchen war. Bei diesem sog. 'Hypersplenie-Syndrom' können bis zu 9o % der Thrombozyten in der Milz gehortet werden (BLEIFELD, 6). Sie fanden dabei eine Abnahme des normalerweise 15 - 3o % betragenden Anteils der nicht ausge-

breiteten (kleinen) Formen bei gleichzeitiger Zunahme der ausgebreiteten (großen) Thrombozytenformen.
Sie schlossen daraus, daß es sich bei den nicht ausgebreiteten Formen um alte Thrombozyten handeln müsse, da sie der Sequestration in der Milz offenbar leichter anheimfallen als die jungen, ausbreitungsfähigen Thrombozyten.
Es ist bemerkenswert, daß experimentell (durch Stoffwechselgifte) geschädigte Thrombozyten nach dem Verlust ihrer Ausbreitungsfähigkeit ebenfalls Spinnenformen annehmen (BREDDIN, FRITZSCHE und SPIELMANN, 22)

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die großen, ausgebreiteten Formen die junge Thrombozytengeneration darstellen, und daß es sich bei den kleinen, nicht ausgebreiteten Plättchenformen dagegen um die alten, devitalen Thrombozyten handelt.

3.2 Ausbreitungsverhalten und Thrombozytenzahl

Angeregt durch die von BREDDIN und BÜRCK (21) bei Thrombozytopenien infolge einer 'Hypersplenie' beobachteten Ausbreitungssteigerung haben wir untersucht, ob das Ausbreitungsverhalten direkt von der Thrombozytenzahl abhängt.

Bei unseren 7 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie lag eine signifikante Ausbreitungssteigerung vor, d.h. bei den wenigen Thrombozyten dieser Patienten handelte es sich offensichtlich um junge Plättchenformen. Wie ist dieser Befund zu erklären?

Als Ursache der Thrombozytopenie war bei 4 Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit eine vermehrte Sequestration von Thrombozyten in der vergrößerten Milz ('Hypersplenie-Syndrom') anzunehmen. Bei 3 (dieser 4) Kranken lag eine eindeutige Ausbreitungssteigerung vor; einmal war die Ausbreitung normal.
Wir sind mit BREDDIN und BÜRCK (21) der Ansicht, daß die Zunahme junger Plättchenformen (= Ausbreitungssteigerung)

bei Patienten mit einem 'Hypersplenie'-Syndrom durch die verstärkte Sequestration alter, nicht ausbreitungsfähiger Thrombozyten in der Milz erklärbar ist.

Dieser pathophysiologische Mechanismus war bei den verbleibenden 3 Thrombozytopenie-Fällen jedoch nicht wahrscheinlich.
Welche Erklärungsmöglichkeiten bieten sich bei ihnen an?

Im Falle des Patienten K.D. (äthanol-induzierte Thrombozytopenie) könnte die Ausbreitungssteigerung so erklärt werden:
Nach Alkoholgenuß nimmt - vielleicht infolge vermehrter Serotonin- oder Noradrenalinausschüttung (POST und DESFORGES, 74) - die an sich schon größere Klebrigkeit alter Thrombozyten (MARX und DERLATH, 65; ROSSI und GROGAN, 79) noch zu, so daß diese agglutinieren und dem Blutkreislauf durch Sequestration im RES entzogen werden. Der entstehende Überhang junger Thrombozyten dürfte durch die kompensatorisch gesteigerte Thrombozytopoese noch vergrößert werden.

Was die Ausbreitungssteigerung bei der Patientin B.B. (Erythroleukämie) angeht, so wäre denkbar, daß nicht nur unreife weiße und rote Blutzellen vermehrt in den Blutkreislauf gelangen, sondern auch unreife Vorstufen der Blutplättchen. Diese könnten unter anderem in extramedullären Organen (Leber, Milz) gebildet werden. Da die jungen Thrombozyten größer sind als die alten, ist anzunehmen, daß auch die (unreifen) Vorstufen der Thrombozyten größer sind. Die Ausbreitungssteigerung wäre damit durch ein Überwiegen junger bzw. prämaturer Plättchenformen zu erklären.

Die Ursache der Thrombozytopenie bei der Patientin B.G. blieb unklar. Bei ihr lag nicht nur eine hochgradige Ausbreitungssteigerung vor, sondern es waren daneben auffällige morphologische Besonderheiten der Thrombozyten (zen-

trale vakuoläre Aussparungen) zu beobachten. Da wir eine zusätzliche funktionelle Plättchenstörung nicht für ausgeschlossen halten, wird dieser Fall bei der Diskussion der Thrombozytopathie-Fälle eingehend erörtert werden.

Bei 4 Patienten mit leicht bis mäßig verminderten Thrombozytenzahlen war das Ausbreitungsverhalten uneinheitlich.

Bei den 15 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytose lag eine signifikante Ausbreitungshemmung vor, d.h. es war eine relative und absolute Zunahme des Anteils der alten, devitalen Plättchenformen zu beobachten. Abzüglich der Fälle mit gesteigerter (2) oder nur leicht gestörter Ausbreitung (2) verbleiben 11 Patienten, bei denen die Ausbreitung eindeutig gehemmt war.

Mitteilungen über eine Ausbreitungshemmung bei vergleichbaren Fällen - allerdings ohne Berücksichtigung der Thrombozytenzahlen - fanden wir in der Literatur wie folgt; unsere eigenen Resultate sind diesen Angaben gegenübergestellt:

Eigene Beobachtungen	Angaben in der Literatur
Polyzythämie (3 Fälle) Ausbreitungshemmung	APPEL (1) - 2 Fälle mit Ausbreitungshemmung
Chronische Myelose (2 Fälle) Ausbreitungshemmung	APPEL (1) - 3 Fälle mit Ausbreitungshemmung
M. Hodgkin (1 Fall) Ausbreitungshemmung (stark)	APPEL (1) - 2 Fälle mit Ausbreitungshemmung (leicht)

Bei den aufgeführten Krankheiten (ausgenommen beim M. Hodgkin) besteht häufig eine Blutungsneigung (Polyzythämie) oder eine Thromboseneigung (chronische Myelose). Das Überwiegen alter, nicht ausbreitungsfähiger Thrombozyten könnte bei diesen Fällen mit einer funktionellen Mehrbeanspruchung der Plättchen und daraus resultierendem vorzeitigem Verschleiß der Thrombozyten erklärt werden.

Für die Ausbreitungshemmung bei einer Patientin mit unkla-

rer Blutungsneigung (H.J.), einer Patientin mit einem M. Osler (B.A.), einer Patientin mit schweren postpartalen Nachblutungen (S.K.) und einem Patienten (V.C.) mit einem M.Hodgkin haben wir dagegen keine Erklärung. Ein vorzeitiger Verschleiß (z.B. bei Blutungen) der Thrombozyten infolge vermehrter funktioneller Beanspruchung kann jedoch auch bei ihnen nicht ausgeschlossen werden. Im Falle des Patienten V.C. mit einem M. Hodgkin ist daneben die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß es zur Ausschüttung primär defekter, nicht ausbreitungsfähiger Plättchen in den Blutstrom gekommen sein könnte. Als Ursache dafür wäre eine Infiltration des Knochenmarks mit lymphogranulomatösem Gewebe zu diskutieren.

Für das Überwiegen alter Thrombozytenformen bei der Patientin W.K. (progredient chronische Polyarthritis) wäre folgender pathophysiologischer Mechanismus denkbar: Die Thrombozyten besitzen ein enormes Phagozytosevermögen (GLYNN, MOVAT, MURPHY und MUSTARD, 34), besonders für kolloidale Fremdstoffe (FRENCH, 33). Bei der Patientin waren Behandlungsversuche mit kolloidal-gelöstem Gold unternommen worden. Es wäre also denkbar, daß die Thrombozyten durch die vermehrte Stoffwechselleistung infolge der gesteigerten Phagozytose ihren Energiegehalt vorzeitig aufbrauchen und dadurch ihre Ausbreitungsfähigkeit verlieren. Dies könnte die Zunahme devitaler, alter Plättchenformen bei der Patientin erklären. Kolloidales Gold könnte aber auch auf Grund seiner myelotoxischen Wirkung die Megakaryozyten schädigen und zur Entstehung defekter, nicht oder nur unvollständig ausbreitungsfähiger Thrombozyten führen.

Bei dem Patienten S.E. (M. Werlhof) lag 3 Tage nach der Splenektomie eine hochgradige Ausbreitungshemmung vor. Sie beruht mit großer Wahrscheinlichkeit darauf, daß die vermehrte Sequestration alter Thrombozyten in der Milz durch die Splenektomie schlagartig beendet wird und sich ein Fließgleichgewicht ('steady state') zwischen der nor-

malen (oder gesteigerten) Thrombozytopoese und der Elimination der alten Thrombozyten im übrigen RES noch nicht ausgebildet hat. Als Folge davon kommt es zu einem reltiven und absoluten Überhang alter Plättchenformen. BREDDIN und BÜRCK (21) beobachteten bei Leberzirrhotikern eine Ausbreitungshemmung nach der Splenektomie. Sie dürfte in gleicher Weise wie die Ausbreitungshemmung nach der Splenektomie wegen M. Werlhof zu deuten sein.

Bei 17 Patienten mit leicht bis mäßig erhöhten Thrombozytenzahlen war das Ausbreitungsverhalten uneinheitlich. Signifikante Abweichungen von den Normalwerten lagen nicht vor.

Abschließend bleibt festzustellen:

Bei leicht bis mäßig verminderten (untere Grenze 100.000/cmm) und leicht bis mäßig erhöhten (obere Grenze 400.000/cmm) Thrombozytenzahlen war kein bestimmtes Ausbreitungsverhalten erkennbar. Bei ausgeprägter Thrombozytopenie fanden wir eine signifikante Ausbreitungssteigerung, bei ausgeprägter Thrombozytose eine signifikante Ausbreitungshemmung. Es liegt jedoch nur scheinbar eine Abhängigkeit des Ausbreitungsverhaltens von der Thrombozytenzahl vor. Bei näherer Betrachtung zeigt sich nämlich, daß die Zunahme junger, ausgebreiteter Plättchen bei ausgeprägter Thrombozytopenie meist durch eine gesteigerte Elimination alter bzw. geschädigter Thrombozyten erklärt werden kann. Die Zunahme alter, nicht ausgebreiteter Plättchen bei ausgeprägter Thrombozytose dürfte häufig auf einer funktionellen Mehrbeanspruchung (s.oben) und dadurch bedingten vorzeitigen Alterung der Thrombozyten beruhen oder durch ein Überwiegen primär defekter, nicht ausbreitungsfähiger Plättchen infolge einer Störung der Thrombozytopoese zu erklären sein.

Wir stimmen mit BREDDIN (17) darin überein, daß das Aus-

breitungsverhalten von der Thrombozytenzahl unabhängig ist. Es hängt dagegen offensichtlich von der Verteilung der Altersklassen in einer Thrombozytenpopulation ab.

3.3 Ausbreitungsverhalten bei qualitativen Thrombozytenstörungen

Bei 19 Patienten mit Thrombozytopathie-Verdacht lag eine signifikante Ausbreitungshemmung vor. Abzüglich der Fälle mit leicht gestörter (5) und mit normaler (2) Ausbreitung verbleiben 12 Patienten, bei denen die Ausbreitung eindeutig und meist hochgradig gehemmt war.

Das Ausbreitungsvermögen der Thrombozyten hängt von einem intakten Stoffwechsel ab. Dies konnte wiederholt durch Inkubation der Plättchen mit Stoffwechselgiften bewiesen werden (WALLER, LÖHR, GRIGNANI und GROSS, 83; BRAUNSTEINER, PAKESCH und SAILER, 14; BREDDIN und LANGBEIN, 23).

Ist eine Blutungsneigung nicht mit einer Störung im System der plasmatischen Gerinnungsfaktoren zu erklären und liegt keine rein vaskulär bedingte Purpura vor, so darf - bei normaler Thrombozytenzahl - eine funktionelle Plättchenstörung angenommen werden.
Eine Ausbreitungshemmung bei Thrombozytopathie wurde von BREDDIN und BÜRCK (21) und von BREDDIN (17) beobachtet.

Nach den Untersuchungen von WALLER, LÖHR, GRIGNANI und GROSS (83), BRAUNSTEINER, PAKESCH und SAILER (14) und von BREDDIN und LANGBEIN (23) verlieren künstlich (durch Stoffwechselgifte) "thrombozytopathisch" gewordene Plättchen ihre Ausbreitungsfähigkeit.
Es ist damit zu erwarten, daß bei Thrombozytopathien meist eine Ausbreitungsstörung, und zwar überwiegend in Form einer Ausbreitungshemmung vorliegen wird. Es wird jedoch auch Fälle von Thrombozytopathie geben, die nicht mit einer

Ausbreitungshemmung einhergehen:
So werden Thrombozytopathien, die nach BOWIE, THOMPSON und OWEN (1o) auf einer Plättchenfaktor 3-Freisetzungsstörung beruhen, nur dann eine Ausbreitungshemmung erkennen lassen, wenn gleichzeitig Störungen im Plättchenstoffwechsel vorliegen. Wie WALLER, LÖHR, GRIGNANI und GROSS (83) feststellen konnten, ist der Plättchenfaktor 3 vom Energiestoffwechsel der Thrombozyten nämlich nicht direkt abhängig.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf den im vorhergehenden Abschnitt (2.2) besprochenen Fall der Patientin B.G. eingegangen:
Wir fanden bei ihr eine hochgradige Ausbreitungssteigerung mit auffälliger Vermehrung der Riesenformen bei vermindertem Anteil der nicht ausgebreiteten Formen, eine Konstellation, die nicht - wie in der Mehrzahl der Fälle mit Thrombozytopenie und gesteigerter Ausbreitung - durch eine vermehrte Sequestration alter Plättchen im RES (z.B. der Milz) erklärt werden konnte.
Weitaus häufiger als sonst sahen wir in den dichteren, zentralen Partien der Riesenformen und der Großen Formen (aber auch der Kleinen Formen) vakuoläre Aussparungen, die den Eindruck erweckten, als sei der Inhalt dieser Vakuolen erst in vitro entleert worden; vgl. dazu Bild 2.

Wir haben den Fall dieser Patientin nicht bei den Thrombozytopathie-Fällen besprochen, weil eine Voraussetzung dafür (normale Thrombozytenzahl) nicht erfüllt war. Dennoch glauben wir, daß es sich dabei um einen Fall von Thrombozytopathie bei stark verminderter Plättchenzahl handeln könnte, bei dem eine Freisetzungsstörung hämostatisch wirksamer Substanzen (wahrscheinlich Plättchenfaktor 3) vorliegen dürfte. Zur Klärung dieser Frage wären elektronenmikroskopische Untersuchungen wünschenswert. Störungen im Energiestoffwechsel der Plättchen sind dagegen nicht anzunehmen, da sonst eine Ausbreitungshemmung vorliegen

müßte. Ein vergleichbarer Fall einer 'Riesenplättchenthrombopathie' wurde kürzlich von GROSS, NIEMEYER und REUTER (39) beschrieben.

Die Frage, ob die Ausbreitungsuntersuchung einen diagnostischen Beitrag bei Fällen mit Thrombozytopathie-Verdacht zu leisten vermag, muß nach unseren Ergebnissen bejaht werden. Dies zeigt sich deutlich im Vergleich zu einigen anderen Befunden:

Der Rumpel-Leede-Test war bei 15 (von 19) Patienten positiv. Eine erhöhte Kapillardurchlässigkeit konnten wir aber auch bei Thrombozytopenien und Thrombozytosen beobachten. Der Rumpel-Leede-Test war bei Fällen mit einer Ausbreitungssteigerung ebenso positiv wie bei Fällen mit einer Ausbreitungshemmung. Außerdem ist die vaskuläre Komponente bei der Kapillarresistenzprüfung nicht sicher abgrenzbar (GROSS, ILLIG und MACHER, 38). Der Rumpel-Leede-Test ist daher bei der Frage nach einer Thrombozytenfunktionsstörung nicht mit der Ausbreitungsuntersuchung vergleichbar.

Die Retraktion war fünfmal vermindert und viermal verstärkt. Die Bedeutung der Retraktion als Plättchenfunktionstest wird zurückhaltend beurteilt, seitdem bekannt ist, daß die Retraktion außer von der Thrombozytenzahl auch von thrombozytenfremden Faktoren (Fibrinogen- und Prothrombingehalt, pH-Wert, Temperatur) abhängt (LÜSCHER, 62; BUCHER, 24; BENTHAUS, 2).

Neuerdings werden Retraktionsuntersuchungen mit standardisierten Plättchenansätzen empfohlen (GROSS, NIEMEYER und REUTER, 39).

Die Adhäsivität, die nach HIRSH, McBRIDE und DACIE (41) und nach BREDDIN (17) nicht von der Thrombozytenzahl abhängt, war nur in 4 (von 16) Fällen vermindert.
Nach unseren Ergebnissen scheint die Ausbreitungsuntersu-

chung zur Klärung von Thrombozytopathieverdachtsfällen am geeignetsten zu sein.

3.4 Thrombozytenausbreitung und physiologische Gefäßabdichtung

Im letzten Abschnitt wollen wir anhand von Literaturhinweisen noch auf eine Fragestellung eingehen, die nicht Gegenstand dieser Studie war. Dennoch scheint sie in unmittelbarem und engem Zusammenhang mit der Thrombozytenausbreitung zu stehen. Es handelt sich dabei um das Problem der physiologischen Gefäßabdichtung.

Wie wir gesehen haben, vermögen sich die Thrombozyten auf körperfremden Oberflächen auf ein Vielfaches der Größe auszubreiten, die sie normalerweise im strömenden Blut besitzen. Die Plättchen im unbeeinträchtigten Kreislauf werden als rund-ovale (BRAUNSTEINER, FELLINGER und PAKESCH, 12; BRAUNSTEINER, 12; LÜSCHER, 61; LÖHR, 59; FRENCH 33) bis spitz-ovale (WITTE, 85) Elemente von 2 bis 4 μ größtem Durchmesser beschrieben.
Das Wissen um dieses enorme Ausbreitungsvermögen der Plättchen in vitro führte frühzeitig zu Überlegungen, ob sich die Thrombozyten nicht auch in vivo auszubreiten vermögen. Die Bedeutung, die dieser Vorgang für die physiologische Gefäßwandabdichtung besitzen könnte, wurde bereits 1955 von BRAUNSTEINER (12) hervorgehoben; er schrieb:

> 'Es ist eine ... wichtige Frage, ob die ausgebreiteten Formen, die ja eine beträchtliche Oberfläche erreichen, nicht auch beim Menschen eine wesentliche Rolle in der Kapillarabdichtung spielen. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß multiple kleine Öffnungen in der Kapillarwand durch solche syncytial fixierte Plättchen überdeckt werden können.
> Der Verlust der Ausbreitungsfähigkeit stellt ... den Grundmechanismus der Thrombasthenie dar.'

Obwohl die Anlagerung und Wiederablösung von Thrombozyten an Endothelien in vivo wiederholt beobachtet wurde (WITTE

und SCHRICKER, 87; KWAAN, HARDING und ASTRUP, 56) konnte BRAUNSTEINERs Hypothese bisher nicht bewiesen werden. Der Grund dafür dürfte in methodischen Schwierigkeiten zu suchen sein.

An der Bedeutung der Thrombozyten für die physiologische Hämostase bestehen dagegen keine Zweifel (FIRKIN, ARIMURA und HARRINGTON, 3o; HJORT und HASSELBACK, 43; HJORT, 42; GROSS, 36; WITTE, 86; MARCUS und ZUCKER, 63).
Der erste überzeugende Beweis dafür wurde von DANIELLI (27) erbracht. Er führte Durchströmungsversuche an isolierten Froschbeinen durch und stellte dabei fest, daß sich nach dem Zusatz lebensfrischer Thrombozyten zur Perfusionslösung - und nur danach - bereits vorhandene Beinödeme zurückbildeten.
Später gelang es WOODS, GAMBLE, FURTH und BIGELOW (89) in einer prinzipiell ähnlichen Versuchsanordnung, bei thrombozytopenisch gemachten Hunden und Ratten die Erythrozytenzahl im ductus thoracicus durch Injektion vitaler Thrombozyten eindeutig zu vermindern.
MUSTARD und ROWSELL (69) injizierten Schweinen S^{35}-markierte Thrombozyten und sahen in der Tatsache, daß S^{35} später in den Kapillarendothelien gefunden wurde, den Beweis für einen engen Plättchen-Endothel-Kontakt.
JÄGER (46) versuchte, haftende oder ausgebreitete Thrombozyten an frisch aufbereiteten Aortenendothelien von Affen nachzuweisen, was ihm jedoch nicht gelang.
Dagegen konnte FRENCH (33) bei Versuchen an Hamstern und TRANZER und BAUMGARTNER (82) an Irisgefäßen von Katzen elektronenmikroskopisch eindeutig beweisen, daß sich Thrombozyten über physiologische Endothellücken (TRANZER und BAUMGARTNER) bzw. über nach Mikrotraumen entstandene Endothelspalten (FRENCH) ausbreiteten.

Es ist anzunehmen, daß technische und methodische Verbesserungen der Kapillarmikroskopie auch den in-vivo-Nachweis der Thrombozytenausbreitung möglich machen werden.

4. Zusammenfassung

1. Nach der von MARX, IBROM und STANISLAWSKI angegebenen und von BREDDIN und BÜRCK modifizierten Technik wurden Thrombozytenausbreitungsuntersuchungen durchgeführt.

2. Die Ergebnisse von 35 Normalpersonen wurden mit den Ergebnissen von 61 Patienten verglichen.

   a) Zuerst wurde geprüft, ob das Ausbreitungsverhalten von der Thrombozytenzahl abhängt.
      aa) Bei 4 Patienten mit leicht bis mäßig verminderten (180.000 - 100.000/cmm) und bei 17 Patienten mit leicht bis mäßig erhöhten (300.000 bis 400.000/cmm) Thrombozytenzahlen war kein bestimmtes Ausbreitungsverhalten erkennbar.
      bb) Bei 7 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytopenie (< 100.000/cmm) war eine signifikante Ausbreitungssteigerung, bei 15 Patienten mit ausgeprägter Thrombozytose (> 400.000/cmm) dagegen eine signifikante Ausbreitungshemmung festzustellen.

   Es besteht jedoch nur scheinbar eine Abhängigkeit des Ausbreitungsverhaltens von der Thrombozytenzahl. Das Überwiegen bestimmter Ausbreitungsformen bei Thrombozytopenien bzw. bei Thrombozytosen ist vielmehr durch unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zu erklären: Störungen der Umsatzrate ('Thrombozyten-turnover'), vorzeitiger Verschleiß infolge vermehrter funktioneller Beanspruchung und Störungen der Thrombozytopoese stehen dabei im Vordergrund.

   b) Die Ergebnisse wurden in kurzen Kasuistiken besprochen und mit Angaben aus der Literatur verglichen.

Das Ausbreitungsverhalten bei einigen Krankheiten wurde dabei besonders hervorgehoben.

aa) Bei 9 Kranken mit einer Polyzythämie lag eine signifikante Ausbreitungshemmung vor.

bb) Bei 3 Kranken mit einem Plasmozytom war die Ausbreitung - offenbar in Abhängigkeit vom Paraproteingehalt im Serum - unterschiedlich stark gehemmt.

cc) Ein Patient mit einem M. Werlhof wurde kurz vor und nach der Splenektomie sowie 4 Wochen danach untersucht.
Vor der Splenektomie lag eine hochgradige Ausbreitungssteigerung vor, kurz nach der Splenektomie dagegen eine ebenso hochgradige Ausbreitungshemmung. 4 Wochen danach konnten wir ein fast normales Ausbreitungsverhalten feststellen, d.h. der Anteil der jungen und der alten Thrombozytenformen war annähernd regelrecht.

c) Bei einer Gruppe von 19 Patienten mit Thrombozytopathie-Verdacht war eine signifikante Ausbreitungshemmung zu beobachten.
Im Vergleich zu anderen gebräuchlichen Thrombozytenfunktionsprüfungen (Retraktion und Adhäsivität) war die Ausbreitungsuntersuchung nach unseren Ergebnissen zur diagnostischen Klärung von Thrombozytopathieverdachtsfällen am geeignetsten.

5. Literaturverzeichnis

1. APPEL, W.:
Grundlagenstudien zum Problem der Thrombozytenkonservierung unter besonderer Berücksichtigung des Thrombozyten-Metamorphogramms.
Inaug.-Dissertation München 1962

2. BENTHAUS, J.:
Über die Retraktion des Blutgerinnsels.
Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.) 3: 311 (1959)

3. BESSIS, M. et M. BRICKA:
Étude sur l'ultra-structure du protoplasma des thrombocytes au microscope électronique.
Biochim.biophys.Acta (Amst.) 2: 339 (1948)

4. BETTEX-GALLAND, M. and E.F. LÜSCHER:
Thrombosthenin, the contractile protein from blood platelets and its relation to other contractile proteins.
Advanc.Protein Chem. 2o: 1 (1965)

5. BIGELOW, F.S.:
Serotonin activity in blood.
J.Lab.clin.Med. 43: 759 (1954)

6. BLEIFELD, W.:
Zur Pathogenese der Thrombozytopenie beim Hypersplenismus.
Dtsch.med.Wschr. 92: 2149 (1967)

7. BLEIFELD, W. und G. GEHRMANN:
Lebensdauer und Abbauort menschlicher Thrombozyten.
Blut 15: 7o (1967)

8. BLOOM, G.:
The morphology of human blood platelets and coagulation of human blood in vitro. An electron-microscopical examination.
Z. Zellforsch. 42: 365 (1955)

9. BOWIE, E.J.W., C.A. OWEN, J.H. THOMPSON jr., and P. DIDISHEIM:
A test of platelet adhesiveness.
Mayo Clin. Proc. 44: 3o6 (1969)

1o. BOWIE, E.J.W., J.H. THOMPSON jr., and C.A. OWEN:
The blood platelet (Including a discussion of the qualitive platelet diseases).
Mayo Clin. Proc. 4o: 625 (1965)

11. BRAUNSTEINER, H.:
Über die Morphologie, Physiologie und Pathologie der Thrombozyten.
Med. Wschr.: 335 (1951)

12. BRAUNSTEINER, H.:
Thrombopathie und Thrombasthenie.
Wien. Z. inn. Med. 36: 421 (1955)

13. BRAUNSTEINER, H., K. FELLINGER und F. PAKESCH:
Elektronenmikroskopische Beobachtungen der Blutplättchen bei Thrombasthenie.
Klin. Wschr. 31: 21 (1953)

14. BRAUNSTEINER, H., F. PAKESCH und S. SAILER:
Über morphologische Veränderungen an den Thrombozyten durch Fermenthemmer und ihren Zusammenhang mit der Thrombasthenie.
Acta haemat. (Basel) 24: 311 (196o)

15. BREDDIN, K.:
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 12: 269 (1964)

16. BREDDIN, K.:
Persönliche Mitteilungen (Januar 1967)

17. BREDDIN, K.:
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1968

18. BREDDIN, K.:
Zur Klinik der Thrombozytopathien - Diskussion.
In: MARX, R.: Der Thrombozyt, S.19o - 195
J.F. Lehmanns-Verlag, München 1969

19. BREDDIN, K. und J. BAUKE:
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut 11: 144 (1965)

2o. BREDDIN, K., J. BAUKE, K. FEDERLIN und R. ISLEIB:
Funktionelle und morphologische Befunde bei Plättchenfunktionsstörungen.
Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat.
in: Thrombopenia, Thrombopathias, Thrombocytosis
Band 2: 374 (1961)

21. BREDDIN, K. und K.H. BÜRCK:
Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen unter Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten an silikonisierten Glasflächen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 9: 525 (1963)

22. BREDDIN, K., W. FRITZSCHE und W. SPIELMANN:
Zur Frage der Thrombozytenkonservierung.
Klin. Wschr. 42: 18o (1964)

23. BREDDIN, K. und H. LANGBEIN:
Über den Einfluß verschiedener Stoffwechselhemmer auf die Thrombozytenfunktion.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1o: 29 (1963)

24. BUCHER, N.:
Messung und Bewertung der Retraktion des Blutgerinnsels.
Praxis 45: 4o5 (1956)

25. BUSSI, L., C. JEAN, and L. Le COULTRE:
Ultrastructural aspects of platelets and of megakaryocytes in a case of "primary thrombocythaemia".
Acta haemat. (Basel) 35: 113 (1966)

26. DAMESHEK, W.:
Leukemia and the myeloproliferative disorders.
in: DAMESHEK, W., and F. GUNZ: Leukamia
II. Edition, Grune and Stratton, New York-London 1964

27. DANIELLI, J.F.:
Capillary permeability and oedema in the perfused frog.
J. Physiol. (London): 1o9 (194o)

28. DETWILER, T.C., T.F. ODELL jr., and T.P. McDonald:
Platelet size, ATP content, and clot retraction in relation to platelet age.
Amer. J. Physiol. 2o3: 1o7 (1962)

29. FENN, W.O.:
The adhesiveness of leucocytes to solid surfaces.
J. gen. Physiol. V: 143 (1923)

3o. FIRKIN, B.G., G. ARIMURA, and W.J. HARRINGTON:
A method of evaluating the haemostatic effect of various agents in thrombocytopenic rats and mice.
Blood 15: 388 (196o)

31. FONIO, A.:
Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung.
Schweiz. med. Wschr. 53: 36 und 6o (1923)

32. FONIO, A.:
Über das funktionelle Verhalten der Thrombozyten beim Gerinnungsvorgang.
Medizinische (Stuttgart) 1: 1 (1952)

33. FRENCH, J.E.:
Blood platelets. Morphological studies on their properties and life cycle.
Brit. J. Haemat. 13: 595 (1967)

34. GLYNN, M.F., H.Z. MOVAT, E.A.MURPHY, and J.F. MUSTARD:
Platelet phagocytosis.
Blood 25: 6o3 (1965) (Abstract)

35. GROSS, R.:
Pathophysiologie und Klinik der Thrombozytopathien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66: 813 (196o)

36. GROSS, R.:
Thrombozytär bedingte Blutungsübel.
Wien. klin. Wschr. 78: 429 (1966)

37. GROSS, R.; W. GEROK, G.W. LÖHR, W. VOGELL, H.D. WALLER und W. THEOPOLD:
Über die Natur der Thrombasthenie.
Klin. Wschr. 38: 193 (196o)

38. GROSS, R., L. ILLIG und E. MACHER:
Kombinierte Untersuchungen hämorrhagischer Diathesen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 1: 55 und 234 (1957)

39. GROSS, R., G. NIEMEYER und H. REUTER:
Ein methodischer Beitrag zur Funktionsprüfung menschlicher Blutplättchen unter standardisierten Bedingungen.
Dtsch. med. Wschr. 94: 1735 (1969)

4o. HAMPTON, J.R., and J.R.A. MITCHELL:
Effect of glass contact on the electrophoretic mobility of human blood platelets.
Nature (London) 2o9: 47o (1966)

41. HIRSH, J., J.A.McBRIDE, and J.V.DACIE:
Thrombo-embolism and increased platelet adhesiveness in post-splenectomy thrombocytosis.
Aust. Ann. Med. 15: 122 (1966)

42. HJORT, P.F.:
Continuous hemostasis and continuous intravascular clotting: Fact or myth?
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl. 2o: 15 (1966)

43. HJORT, P.F., and R. HASSELBACK:
A critical review of the evidence for a continuous hemostasis in vivo.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6: 58o (1961)

44. HOLL, J.:
Ausbreitungsfunktion und Haftfähigkeit der Thrombocyten in Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften blutfremder Oberflächen.
Inaug.-Dissertation Frankfurt/M. 1963

45. IBROM, H.-J.:
Zur quantitativen Erfassung der extravasalen Metamorphose und zur Färbung oberflächenadhärenter Thrombozyten.
Inaug.-Dissertation München 1962

46. JÄGER, W.:
Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Thrombozyten und Gefäßwand.
Inaug.-Dissertation Frankfurt/M. 1963

47. JORGENSEN, L., and C.F. BORCHGREVINK:
The platelet plug in normal persons I.
Acta path. microbiol. scand. 57: 4o (1963)

48. JORGENSEN, L., and C.F. BORCHGREVINK:
The platelet plug in normal persons II.
The histological appearance of the plug in the secondary bleeding time test.
Acta path. microbiol. scand. 57: 427 (1963)

49. JORGENSEN, L., and C.F. BORCHGREVINK:
The haemostatic mechanism in patients with haemorrhagic diseases. A histological study of wounds made for primary and secondary bleeding time test.
Acta path. microbiol. scand. 6o: 55 (1964)

50. JÜRGENS, J.:
Zur Klinik der von Willebrand-Jürgens-Syndrome.
in: MARX, R.: Der Thrombozyt S. 164 - 175
J.F. Lehmanns-Verlag München 1969

51. KJAERHEIM, A., and T. HOVIG:
The ultrastructure of haemostatic blood platelet plugs in rabbit mesenterium.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7: 1 (1962)

52. KÖHL, K.:
Über die Funktionsmorphologie normaler menschlicher Thrombozyten unter dem Einfluß von Pharmaka. Vergleichende Studien am Phasenkontrast- und Elektronenmikroskop.
Inaug.-Dissertation München 1957

53. KÖPPEL, G.:
Ein Beitrag zur Funktionsmorphologie der normalen Thrombozyten des Menschen im Nativblut.
Inaug.-Dissertation München 1955

54. KÖPPEL, G.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Funktionsmorphologie der Thrombozyten und zum Gerinnungsablauf im normalen menschlichen Naturblut.
Z. Zellforsch. 47: 401 (1958)

55. KREITER, H.:
Das Thrombozyten-Metamorphogramm. Evolution und Adhäsion von Thrombozyten unter Einwirkung gerinnungshemmender Substanzen sowie bei hämorrhagischer Diathese.
Inaug.-Dissertation München 1958

56. KWAAN, H.C., F. HARDING, and T. ASTRUP:
Platelet behaviour in small blood vessels in vivo.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl. 26: 207 (1967)

57. LANDER, H., and M.G. DAVEY:
The behaviour and survival of platelets in polycythaemia and thrombocythaemia.
Aust. Ann. Med. 13: 207 (1964)

58. LENGERKE, H.J. von:
Studien über das Thrombozytenmetamorphogramm bei Lebererkrankungen.
Inaug.-Dissertation München 1961

59. LÖHR, G.W.:
Differentialdiagnose und Pathogenose der hereditären Thrombozytopathien.
Med. Welt (Berl.) 1: 771 (1961)

60. LÖHR, G.W.:
Thrombozyten - Enzympathologie.
in MARX, R.: Der Thrombozyt S. 104 - 119
J.F. Lehmanns-Verlag München 1969

61. LÜSCHER, E.F.:
Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten.
Schweiz. med. Wschr. 86: 345 (1956)

62. LÜSCHER, E.F.:
Viscous metamorphosis of blood platelets and clot retraction.
Vox sang. (Basel) 1: 133 (1956)

63. MARCUS, A.J., and M.B. ZUCKER:
The physiology of blood platelets.
Grune and Stratton, New York - London 1965

64. MARX, R.:
Zur Methodik der vergleichend-quantitativen Bestimmung der Thrombozytenausbreitung auf genormten Oberflächen.
Klin. Wschr. 42: 634 (1964)

65. MARX, R. und S. DERLATH:
Über eine Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter gleichzeitiger Erfassung der relativen Blutviskosität.
Blut 3: 247 (1957)

66. MARX, R., H. IBROM und F. STANISLAWSKI:
Die Färbung folien- und glasadhärenter, ausgebreiteter Thrombozyten. Ein Verfahren zur verbesserten lichtmikroskopischen Thrombozytenanalyse.
Blut 6: 335 (1960)

67. McDONALD, T.P., T.T. ODELL, and D.G. GOSSLEE:
Platelet size in relation to platelet age.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 115: 684 (1964)

68. MORRISON, F.S., and M. BALDINI:
The effect of anticoagulants on platelet survival.
Blood 25: 603 (1965) (Abstract)

69. MUSTARD, J.F., and H.C. ROWSELL:
The platelet and endothelium.
Blood 25: 613 (1965) (Abstract)

70. NIEMEYER, G. und H. REUTER:
Zur Zählung und Funktionsprüfung der Blutplättchen.
Internist (Berl.) 9: 48 (1968)

71. PACHTER, M.R., S.A.JOHNSON, R.T.NEBLETT, and J.P. TRUANT:
Bleeding, platelets, and macroglobulinemia.
Amer. J. clin. Path. 31: 467 (1959)

72. PAULUS, J.-M.:
Multiple differentiation in megakaryocytes and platelets.
Blood 29: 407 (1967)

73. PENNY, R., M.C. ROZENBERG, and B.G. FIRKIN:
The splenic platelet pool.
Blood 27: 1 (1966)

74. Post, R.M., and F. DESFORGES:
Thrombocytopenic effect of ethanol infusion.
Blood 31: 344 (1968)

75. PRIBILLA, W.:
Der Thrombozyt und die Thrombozytopenien.
Ärztl. Fortbild. 23: (1968)
Beilage zum Berliner Ärzteblatt vom 2.12.1968

76. PRIBILLA, W.:
Diagnose und Differentialdiagnose der Polyzythaemia vera.
diagnostik 2: 274 (1969)

77. QUICK, A.J.:
Thrombopathy - Thrombasthenia.
Amer. J. med. Sci. 251: 156 (1966)

78. RODMAN, N.F., and R.G. MASON:
Platelet - platelet interaction: relationship to hemostasis and thrombosis.
Fed. Proc. 26: 95 (1967)

79. ROSSI, E.C., and N.J. GROGAN:
Platelet clumping as an expression of platelet senescence.
Blood 25: 613 (1965) (Abstract)

8o. SETNA, S.S., and R.L. ROSENTHAL:
Intermediate stages in platelet alteration during coagulation.
Acta haemat. (Basel) 19: 2o9 (1958)

81. SINAKOS, Z., Y. SULTAN, J. CAEN et J. BERNARD:
Le comportement des plaquettes dans les maladies hémorrhagiques.
Presse méd. 75: 269 (1967)

82. TRANZER, J.P., and H.R. BAUMGARTNER:
Filling gaps in the vascular endothelium with blood platelets.
Nature (London) 216: 1126 (1967)

83. WALLER, H.D., G.W. LÖHR, F. GRIGNANI und R. GROSS:
Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombozyten.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 3: 52o (1959)

84. WETZEL, W., M.-D. JÖHNK und P. NAEVE:
Statistische Tabellen.
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1967

85. WITTE, S.:
Über das intravasale Verhalten der Thrombozyten.
Bibl. anat. (Basel) 1: 295 (1961)

86. WITTE, S.:
Neue Erkenntnisse der Hämostase.
Med. Klin. 61: 883 (1966)

87. WITTE, S. und K.T. SCHRICKER:
Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Thrombozyten im Kreislauf.
Klin. Wschr. 36: 1119 (1958)

88. WOLPERS, C. und H. RUSKA:
Strukturuntersuchungen zur Blutgerinnung.
Klin. Wschr. 18: 1o78 und 1111 (1939)

89. WOODS, M.C., F.N. GAMBLE, J. FURTH, and R.R. BIGELOW:
Control of the postirradiation hemorrhagic state by platelet transfusions.
Blood 8: 545 (1953)

9o. WRIGHT, J.H.:
The histogenesis of blood platelets.
J. Morph. 21: 263 (191o)

91. ZACH, R.:
Das Thrombozyten-Metamorphogramm bei thrombozytopathischem Blut unter besonderer Berücksichtigung der Thrombopenien und bei konserviertem Normalblut.
Inaug.-Dissertation München 1960

92. ZUCKER, M.B., and J. BORRELLI:
Viscous metamorphosis produced by chilling and by clotting.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 4: 424 (1960)

TABELLENANHANG

BILDTEIL

Tab.1:Ausbreitungsergebnisse von 35 gesunden Versuchspersonen. Es wird jeweils der arithmetische Mittelwertevon zwei Zählungen angegeben.

Name,Nr.	Riesen-formen	Große Formen	Kleine Formen	Über-gangsf.	Spinnen-formen	Runde Formen
1 W.F.	6	35	413	238	3o6	2
2 T.	5	49	361	296	287	2
3 E.I.	4	43	455	235	251	12
4 R.H.	4	47	561	178	2o4	6
5 M.H.	2	41	553	196	2o4	4
6 W.H.	4	43	55o	163	232	8
7 R.B.	6	33	591	181	185	4
8 E.M.	3	18	579	157	236	7
9 R.W.	3	15	553	2o7	22o	2
1o A.M.	5	13	592	151	232	7
11 P.	3	2o	58o	227	17o	-
12 B.	2	44	471	222	254	7
13 W.	1	19	543	154	282	1
14 B.	2	37	579	175	2o5	2
15 T.	4	52	563	2o1	18o	-
16 M.	4	44	518	2o8	224	2
17 B.	3	63	649	12o	164	1

Fortsetzung der Tabelle nächste Seite

Name, Nr.	Riesen-formen	Große Formen	Kleine Formen	Über-gangsf.	Spinnen formen	Runde Formen
18 L.J.	2	39	6o6	129	22o	4
19 L.D.	1	22	489	155	328	5
2o K.D.	1	23	458	225	29o	3
21 P.	4	14	541	267	171	3
22 D.	1	3o	446	189	332	2
23 B.M.	4	29	473	272	22o	2
24 S.	3	27	586	251	133	-
25 H.	2	29	627	152	188	2
26 O.G.	1	28	481	185	3o4	1
27 M.B.	2	17	467	242	269	3
28 H.	1	1o	341	4oo	248	-
29 C.	2	35	44o	311	212	-
3o B.	1	19	461	278	239	2
31 K.K.	1	18	619	137	222	3
32 K.	3	27	74o	113	116	1
33 H.H.	5	67	611	151	163	3
34 B.H.	2	43	658	134	163	-
35 L.J.	1	19	495	227	254	4
	3	32	533	2o3	226	3 Mittelwerte
	± 1,5	±14,2	± 86,2	± 61,9	± 53	±2,7 Standardabweichung (σ)

Tab. 2

Formeln, die zu den statistischen Berechnungen angewendet wurden

(1) Standardabweichung σ

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{(\bar{x} - x)^2}{n - 1}}$$

$\bar{x}$ = Mittelwert
x = Einzelwerte
n = Anzahl der untersuchten Personen

(2) Rangzahlen U_1 und U_2

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - T_1$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - T_2$$

n_1 = Anzahl der normalen Zählwerte
n_2 = Anzahl der Vergleichswerte
T_1 = Rangsumme der Normalwerte
T_2 = Rangsumme der Vergleichswerte

Beispiel einer Signifikanzberechnung nach dem WILCOXON-MANN-WHITNEY-Test

Bei 29 der 35 Normalpersonen wurden Runde Formen festgestellt. Bei jedem der 7 Patienten mit Verdacht auf eine Angiohämophilie waren Runde Formen nachzuweisen. Geprüft wird, ob der Unterschied zwischen beiden Zahlenreihen signifikant ist.

Normalwerte	Rang 1	Vergleichswerte	Rang 2
1	4	1	4
1	4	1	4
1	4	1	4
1	4	3	19,5
2	12	4	25
2	12	6	29,5
2	12	8	34,5
2	12		
2	12		
2	12		
2	12		
2	12		
2	12		
3	19,5		
3	19,5		
3	19,5		
3	19,5		
3	19,5		
4	25		
4	25		
4	25		
4	25		
5	28		
6	29,5		
7	32		
7	32		
7	32		
8	34,5		
12	36		

Sind mehrere gleichgroße Zahlen vorhanden, so muß für alle der Mittelwert der fortlaufenden Rangzahlen angegeben werden; es wird z.B. die niedrigste Zahl 1 in beiden Zahlenreihen 7-mal gefunden. Folglich wird 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 durch die Zahl 7 dividiert. Jede "1" erhält dadurch den Rangplatz 4.

Summe von Rang 1 = T_1

T_1 = 545,5

Summe von Rang 2 = T_2

T_2 = 12o,5

Die Berechnung der Rangzahlen nach den unter (2) angegebenen Formeln ergibt bei n_1 = 29 und n_2 = 7:

U_1 = 92,5 (= U_{min})
U_2 = 11o,5 (= U_{max})

Der kritische Wert für α oder p = o,o5 liegt bei 59. Da U_{min} größer ist als diese Zahl, so ist $p > o,o5$, d.h. der Unterschied beider Zahlenreihen muß als zufällig angesehen werden.

Tab. 3: Übersicht der kritischen Zahlenwerte (KW α = 0,05) für die Signifikanzschwelle α oder p = 0,05, der Rang-Minima und der sich daraus ergebenden Wahrscheinlichkeiten (p-Werte)

n ist die Anzahl der Stichproben

U_{min} ist das jeweilige Rang-Minimum

(1) P o l y z y t h ä m i e n = 9

	Riesen-formen	Große Formen	Kleine Formen	Übergangs-formen	Spinnen-formen	Runde Formen
KW α = 0,05	73	1oo	1oo	1oo	1oo	82
U_{min}	121,5	1o7,5	7o	62	132,5	132,5
p	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,oo5	> 0,05	> 0,05

(2) P l a s m o z y t o m n = 3

KW α = 0,05		21	21	21	21	17
U_{min}		2	18	38,5	8	36
p		< 0,oo5	< 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05

(3) T h r o b o z y t o p a t h i e - Verdacht n = 19

KW α = 0,05	198	241	241	241	241	185
U_{min}	2o5	117,5	143	199,5	191	25o,5
p	> 0,05	< 0,oo5	< 0,oo5	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tab.3:

(4) Ausgeprägte Thrombozytopenie n = 7
(< 100.000/cmm)

	Riesen-formen	Große Formen	Kleine Formen	Übergangs-formen	Spinnen-formen	Runde Formen
KW$_{\alpha}$ = 0,05	73	73	73	73	73	59
U_{min}	9,5	36	123	93,5	53,5	94,5
p	< 0,005	< 0,005	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05

(5) Leicht bis mäßig verminderte Thrombozytenzahl n = 4
(180.000 - 100.000/cmm)

KW$_{\alpha}$ = 0,05	21	33	33	33	33	27
U_{min}	38	53	50	62,5	44,5	28
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

(6) Ausgeprägte Thrombozytose n = 15
(>400.000/cmm)

KW$_{\alpha}$ = 0,05	142	184	184	184	184	150
U_{min}	185,5	150	71,5	197	114	141
p	> 0,05	< 0,01	< 0,005	> 0,05	< 0,005	< 0,05

(7) Leicht bis mäßig erhöhte Thrombozytenzahl n = 17
(300.000 - 400.000/cmm)

KW$_{\alpha}$ = 0,05	142	212	212	212	212	173
U_{min}	202	295	222	251,5	285,5	232
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Tab. 4: Die Mittelwert (m) und die Standardabweichungen (σ) bei der gegebenen Stichprobenzahl (n)

(1) Polyzythämie n = 9

	Riesen-formen	Große Formen	Kleine Formen	Übergangs-formen	Spinnen-formen	Runde Formen
m	3	26	437	262	269	3
σ	± 2	± 2o,4	± 1o8,5	± 39,8	± 135,3	± 2,8

(2) Thrombozytopathie - Verdacht n = 19

m	2	15	415	245	319	4
σ	± 1,5	± 11,6	± 122,4	± 57,7	± 123,6	± 4

(3) Ausgeprägte Thrombozytopenie (< 100.ooo/cmm) n = 7

m	29	163	455	184	163	6
σ	± 34,1	± 135,8	± 131,1	± 67,6	± 53,4	± 5,3

(4) Leicht bis mäßig verminderte Thrombozytenzahl (180.ooo - 1oo.ooo/cmm) n = 4

m	3	49	473	186	284	5
σ	± 1,8	± 38,7	± 117,4	± 6o,8	± 98,8	± 1,4

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 4:

(5) Ausgeprägte Thrombozytose (>400.000/cmm) n = 15

	Riesenformen	Große Formen	Kleine Formen	Übergangsformen	Spinnenformen	Runde Formen
m	3	24	367	238	359	9
σ	± 4	± 24,3	± 148,3	± 100,1	± 156,8	± 10,3

(6) Leicht bis mäßig erhöhte Thrombozytenzahl (300.000 - 400.000/cmm) n = 17

m	2	32	496	226	240	4
σ	± 1,95	± 17,9	± 105,4	± 85,3	± 94,7	± 3,5

(7) Plasmozytom n = 3

m	10	421	221	345	3
σ	± 2,1	± 115,5	± 33,7	± 81,0	± 0,6

Normal	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
Fall,Nr.	Riesenform	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm^3	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrauch	Gesamtgerinn.	Fibrinogen mg%
1 BG	96	367	263	144	118	12	69.ooo	>15/ -	1o	+++	25	69	stärker verläng.	56o
2 KD	25	164	466	151	18o	14	75.ooo	>15/ -	32	(+)	3o	55	stärker verläng.	195
3 EH	4	27	486	242	239	2	64.ooo	2/ 3o"	42	(+)	6o,9	98	etwas verläng.	315
4 SO	14	1o6	564	199	115	2	42.ooo	6/ -	3o	(+)	52,3	98	verläng.	3oo
5 OC	6	34	558	3o2	98	2	56.ooo	7/ 3o"	53	+++	79	99	stärker verläng.	21o
6 BB	54	331	28o	123	2o6	6	76.ooo	>15/ -	36	+	18,1	94	etwas verläng.	315
7 SE	7	114	565	125	188	1	1o.ooo	1o/ 3o"	2o	+	42,4	82		

Tabelle 5:Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei Patienten mit Thrombozytopenie.Zugrunde liegende Krankheiten oder klinische Symptome waren:
Fall-Nr.1:Unklare Blutungsneigung(Verdacht auf Thrombozytopathie);
Fall-Nr.2:Schubweise Thrombozytopenien nach Alkoholabusus;
Fall-Nr.3-5:Lebercirrhose;
Fall-Nr.6:Erythroleukämie;
Fall-Nr.7:Morbus WERLHOF

Normalwerte	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm^3	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrauch %	Gesamtgerinn. min	Fibrinogen mg%
1 SE	6	45	499	2o1	244	5	125.ooo	2/ 1o"	52	+++	75	99	normal	27o
2 NM	2	35	578	184	197	4	1o4.ooo	7/ -	45	++	42,3	87	etwas verläng.	3oo
3 GH	-	12	3o5	254	425	4	159.ooo	5/ 5o"	38	++	4o,4	96	etwas verläng.	355
4 HE	3	1o3	511	1o7	269	7	142.ooo	>15/ -	18	+++	53,1	85	stärker verläng.	56o

Tabelle 6 :Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei 4 Patienten mit leichter bis mäßiger Verminderung der Thrombozytenzahl(18o.ooo-1oo.ooo/mm^3).
Fall-Nr.1:Lebercirrhose
Fall-Nr.2:Schubweise Thrombopenie seit 1956
Fall-Nr.3:γ-A-Plasmozytom
Fall-Nr.4:Chronische lymphatische Leukose

Normal	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm^3	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrauch %	Gesamtgerinn. min	Fibrinogen mg%
1 PM	3	13	198	2o3	574	9	628.ooo	5/ 3o"	77	+++	93	96	normal	335
2 PE	1	12	392	3o9	281	5	422.ooo	3/ -	65	+	53,2	98	normal	4oo
3 TR	-	7	377	294	321	1	597.ooo	-/ 4o"	85	-	91,1	97	normal	255
4 HJ	1	19	539	293	146	1	412.ooo	1/ 1o"	7o	-		99	normal	375
5 PE	2	44	479	147	322	6	415.ooo	>15/ -	6o	+	29,3	96	stärker verläng.	3oo
6 PM	4	29	716	8o	17o	1	41o.ooo	4/ 3o"	7o	-	71,1	96	verläng.	285
7 LH	2	25	392	167	4o8	6	68o.ooo	2/ 2o"	8o	(+)	88,3	96		385
8 MM	-	1	163	1o8	7o6	21	488.ooo	3/ -	5o	+++	53,1	84	verläng.	425

Tabelle 7 :Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei 15 Patienten mit Thrombozytose (> 4oo.ooo/mm^3);Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite.
Fall-Nr.1-4:Polyzythämie
Fall-Nr.5,6:Angiohämophilie - Verdacht
Fall-Nr.7,8:Chronische myeloische Leukose

Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm³	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrau. %	Gesamtgerinn. in min	Fibrinogen mg%
9 WA	17	1oo	3o4	344	23o	5	853.ooo	5/ 4o"	7o	-	98,4	99		385
1o AR	6	35	428	244	279	8	5o1.ooo	3/ 5o"	78	(+)	95,4	97	etwas verläng.	3oo
11 BA	2	26	389	356	224	3	429.ooo	9/ -	8o	(+)	49,6	98	verläng.	24o
12 WK	2	8	341	313	331	5	477.ooo	7/ 3o"	65	-	81,8	98	normal	4oo
13 SK	1	4	327	276	389	3	523.ooo	3/ 3o"	55	+++	76,3	97	normal	4oo
14 SE	1	17	339	79	531	33	758.ooo		45		89,8	98	etwas verkürzt	
15 VC	-	16	12o	362	472	3o	1.ooo.ooo	2/ -	7o	-		99	verkürzt	4oo

Fortsetzung Tabelle 7:

Fall-Nr.9: Primäre Thrombozythämie
Fall-Nr.1o:Osteomyelosklerose
Fall-Nr.11:Morbus OSLER
Fall-Nr.12:Primär chronische Polyarthritis
Fall-Nr.13:Starke postpartale Blutungen
Fall-Nr.14:Morbus WERLHOF,3 Tage nach Splenektomie
Fall-Nr.15:Morbus HODGKIN

Normalwerte	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm^3	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrau. %	Gesamtgerinn. min	Fibrinogen mg%
1 PA	-	18	525	136	319	2	3o3.ooo	2/ 4o"	65	(+)		98	normal	43o
2 LG	-	9	37o	227	383	11	337.ooo	2/ 5o"	85	+++	84,5	98	normal	43o
3 KC	4	31	523	29o	151	1	3o8.ooo	1/ 5o"	42	+++	65,1	96	normal	37o
4 JG	3	26	519	219	231	2	315.ooo	15/ -	47	-	57,8	97	verläng.	37o
5 RM	1	22	348	417	2o8	4	311.ooo	7/ 3o"	45	+++	38,6	98	etwas verläng.	335
6 HA	7	71	523	289	1o8	2	373.ooo	1/ 3o	48	++		99	stärker verläng.	27o
7 MJ	5	41	5o2	253	198	1	316.ooo	2/ -	55	(+)	52,3	98	etwas verläng.	43o
8 PB	6	29	688	11o	166	1	329.ooo	3/ 15"	67	-	58	97	verläng.	255
9 PD	2	12	71o	111	162	3	31o.ooo		7o	+	9o,6	95	etwas verläng.	24o

Tabelle 8 :Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei 17 Patienten mit leichter bis mäßiger Erhöhung der Thrombozytenzahl(3oo.ooo-4oo.ooo/mm^3).
Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite.Dort findet sich auch die Aufgliederung des Kollektivs in die einzelnen Fälle.

Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm³	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr.-verbrau. %	Gesamtgerinn. min	Fibrinogen mg%
1o KK	-	11	354	275	357	3	365.ooo	1/ -	45	+	46,6	91		3oo
11 MM	1	8	421	222	345	3	342.ooo	2/ -	43	+++		97	normal	5oo
12 AJ	-	46	5o6	2o9	227	12	324.ooo	2/ -	75	+	59,5	99	normal	355
13 BM	1	34	5o4	2o9	244	8	317.ooo	3/ -	5o	++	94,2	95	normal	37o
14 DA	3	35	4o3	117	437	5	3o4.ooo	3/ -	53	+	48,1	88	verläng.	37o
15 SE	3	47	625	147	172	6	384.ooo	2/ 3o"	51	-	83,8	96	normal	355
16 GD	1	55	454	337	152	1	314.ooo	5/ 4o"	35	-	73,2	99	verkürzt	43o
17 MU	-	48	46o	279	212	1	322.ooo	7/ -	58	++	82	98	etwas verlängert	

Fortsetzung Tabelle 8 :Das Kollektiv setzt sich im einzelnen wie folgt zusammen:
Fall-Nr.1 und 16:Chronische Hepatitis
Fall-Nr.2:Osteomyelosklerose
Fall-Nr.3,4,5,:Verdacht auf Thrombozytopathie
Fall-Nr.6 und 7:Polyzythämie
Fall-Nr.8,9 und 17:Verdacht auf Angiohämophilie
Fall-Nr.1o:Panmyelophthise in Remission
Fall-Nr.11:γ-G-Plasmozytom
Fall-Nr.12:Unklare Polyglobulie
Fall-Nr.13:Morbus BIERMER
Fall-Nr.14:Chronische lymphatische Leukose
Fall-Nr.15:Morbus WERLHOF,4 Wochen nach der Splenektomie

Normalwerte	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4 min	27o-5oo	
Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde F.	Thrombozyten /mm³	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität in %	Prothr. verbrauch %	Gesamtgerinn.	Fibrinogen mg%	Behandelt mit P^{32} in Behandl.
1 MP	3	13	198	2o3	574	9	628.ooo	5/ 3o"	77	+++	93	96	normal	335	X
2 RT	-	7	377	294	321	1	597.ooo	-/ 4o"	85	-	91,1	97	normal	255	X
3 AH	7	71	523	289	1o8	2	373.ooo	1/ 3o"	48	++		99	Stärker verläng.	27o	X
4 JH	1	19	539	294	146	1	412.ooo	2/ 1o"	7o	-		99	normal	375	X
5 EP	1	12	392	3o9	281	5	422.ooo	3/ -	65	+	53,2	98	normal	4oo	X
6 FH	2	29	429	228	31o	2	291.ooo	6/ 3o"	65	+++	42,4	98	normal	37o	X
7 JM	5	41	5o2	253	198	1	316.ooo	2/ -	55	(+)	52,3	98	etwas verläng.	43o	X
8 JB	-	1o	442	276	269	3	28o.ooo	4/ 4o"	35	+++	65,4	87	etwas verläng.	385	X
9 ER	2	32	534	2o9	217	6	294.ooo	3/ -	27	+++	81,8	99	normal	3oo	X

Tabelle 9: Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei 9 Patienten mit Polyzythämie.

Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm³	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Gesamteiweiß i.S. g%	Paraproteine i.S. relativ-%	Gesamtgerinnung min
Normal	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	6,5-8,o	keine	3-4
1 EB	-	11	536	187	263	3	247.ooo	1/ 5o"	5o	+++	75,9	7,8	β-Globuline 36	norm.
2 GH	-	12	3o5	254	425	4	159.ooo	5/ 5o"	38	++	4o,4	9,84	γ-Globuline 49	etwas verl.
3 MM	1	8	421	222	345	3	342.ooo	2/ -	43	+++		1o,2	γ-Globuline 36,5	norm.

Tabelle 10: Die Ausbreitungsergebnisse und die Vergleichsbefunde bei 3 Patienten mit Plasmozytom. Anstelle des Prothrombinverbrauchs und des Fibrinogengehaltes, die bei allen Patienten normale Werte aufwiesen, wurden der Gesamteiweißgehalt im Serum und die Paraproteine im Serum in die Tabelle aufgenommen.

Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombo-zyten /mm³	Blutungs-zeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrauch %	Gesamt-gerinn. min	Fibrinogen mg%
Normalwerte	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
SE 1	7	114	565	125	188	1	1o.ooo	1o/ 3o"	2o	+	42,4	82		
2	1	17	339	79	531	33	758.ooo		45		89,8	98	etwas verkürzt	
3	3	47	625	147	172	6	384.ooo	2/ 3o"	51	-	83,8	96	normal	355

Tabelle 11: Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei einem Patienten mit Morbus WERLHOF, und zwar in der Reihe
Nr.1: 4 Tage vor der Splenektomie,
Nr.2: 3 Tage nach der Splenektomie,
Nr.3: 28 Tage nach der Splenektomie.

Normal	3	32	533	2o3	226	3	18o.ooo-3oo.ooo	bis 6	45-55	-	9o-6o	99-94	3-4	27o-5oo
Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombozyten /mm³	Blutungszeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothrom. verbrauch %	Gesamtgerinn. min	Fibrinogen mg%
1 BU	2	16	541	193	247	1	2o6.ooo	8/ 3o"	5o	++	77,3	99	normal	37o
2 HG	5	29	511	292	163	-	243.ooo	3/ -	55	+	77	97	normal	3oo
3 RM	1	22	348	417	2o8	4	311.ooo	7/ 3o"	45	+++	38,6	98	etwas verläng.	335
4 LM	1	1o	245	218	524	2	191.ooo	2/ 3o"	45	(+)	8o,7	96	etwas verläng.	385
5 PE	6	46	3o5	261	375	7	2o9.ooo	6/ 3o"	42	+	71,3	97	verläng.	3oo
6 BE	1	5	4o3	192	397	2	225.ooo	9/ -	46	++	52,7	96	normal	37o
7 LE	1	4	267	2o7	517	4	293.ooo	3/ -	59	(+)	88	93	normal	37o
8 HT	-	5	236	3o9	447	3	228.ooo	5/ 3o"	35	+++	42	96	normal	465
9 RU	4	13	626	175	181	1	235.ooo	5/ 5o"	54	(+)	68,8	94	etwas verläng.	4oo

Tabelle 12: Ausbreitungsergebnisse und Vergleichsbefunde bei 19 Patienten mit Verdacht auf eine Thrombozytopathie. Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite.

Fall,Nr.	Riesenform.	Große Form.	Kleine F.	Übergangsf.	Spinnenf.	Runde Form.	Thrombo-zyten /mm³	Blutungs-zeit in min	Retrakt. mm	RUMPEL-LEEDE	Adhäsivität %	Prothr. verbrau. %	Gesamt-gerinn. min	Fibrinogen mg%
1o KC	4	31	523	29o	151	1	3o8.ooo	1/ 5o"	42	+++	65,1	96	normal	37o
11 SK	1	23	563	213	199	1	264.ooo	2/ 3o"	55	+++	86,2	96	normal	24o
12 RI	1	9	4o3	197	385	5	2o5.ooo	11/3o"	44	++	86	97	normal	37o
13 SM	1	6	4o3	276	3o3	11	239.ooo	7/ 3o"	33	+++		96	etwas verläng.	37o
14 WG	1	5	45o	242	296	6	267.ooo	1/ 4o"	48	+++		96	normal	37o
15 KR	1	13	424	217	342	3	254.ooo	15/ -	7o	++	89,2	96	verläng.	195
16 KA	-	3	227	229	524	17	291.ooo	5/ -	75	-	84,8	99	normal	315
17 JG	3	26	519	219	231	2	315.ooo	15/ -	47	-	57,8	97	verläng.	37o
18 US	2	7	347	294	349	1	29o.ooo	4/ -	45	-	67,6	97	normal	37o
19 RK	-	16	535	219	227	3	2o3.ooo	5/ 3o"	65	-		97	normal	285

Fortsetzung Tabelle 12

BILDTEIL

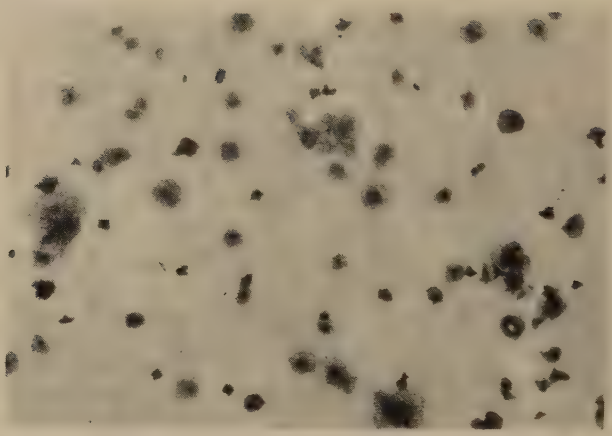

Bild 1: Normales Thrombozytenausbreitungsbild; Vergr. 600 x

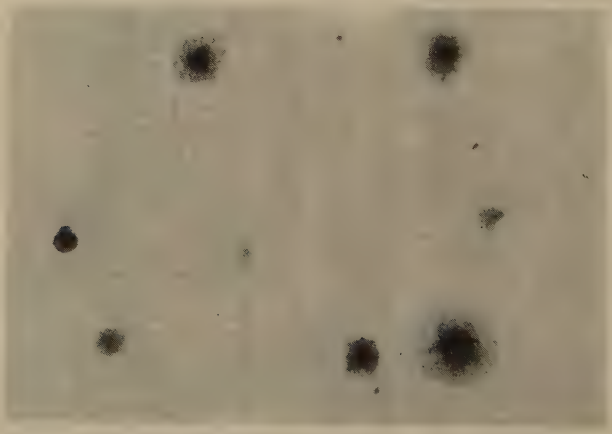

Bild 2: Hochgradige Ausbreitungssteigerung bei unklarer Thrombozytopenie. Verdacht auf funktionelle Plättchenstörung. Vakuoläre Aussparungen in den dichten, zentralen Plättchenarealen (Granulomer) sind überdurchschnittlich häufig vorhanden.

Fall B.G.; Vergr. 600 x

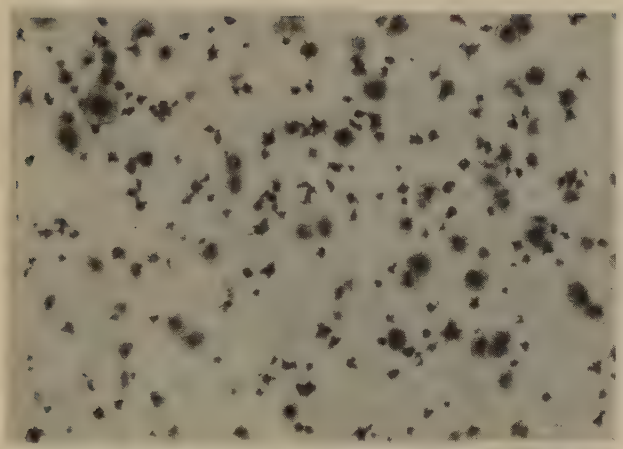

Bild 3: Starke Ausbreitungshemmung bei einer Patientin (Fall P.M.) mit Polyzythämie; Vergr. 600 x

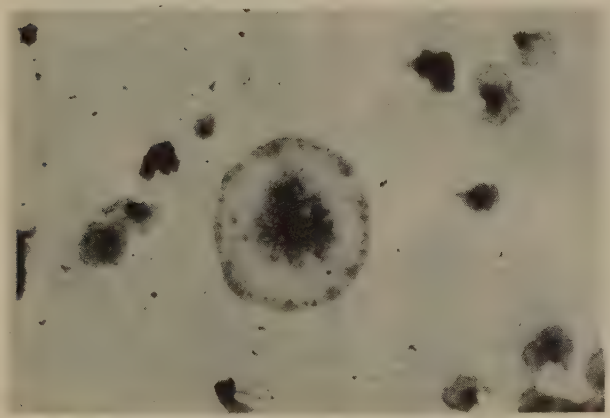

Bild 4: Ungewöhnlich große Riesenformen bei einer Patientin mit primärer Thrombozythämie. Vergr. 600 x

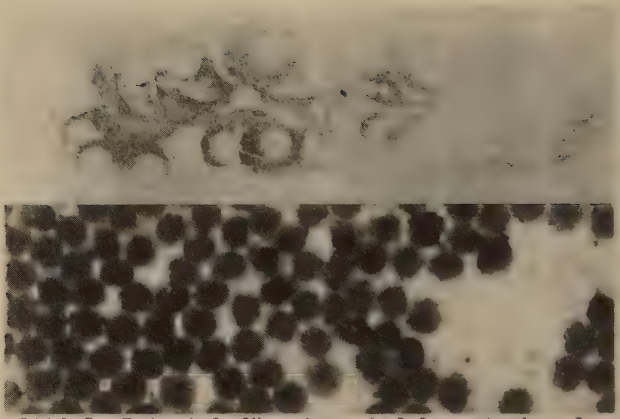

Bild 5: Beispiel für ein - infolge starker lymphozytärer Verunreinigung - nicht auswertbares Präparat (Fall K., chronische Lymphadenose).
Obere Bildhälfte: Übersicht (Eisblumenmuster);
Untere Bildhälfte: Vergr. 480 x

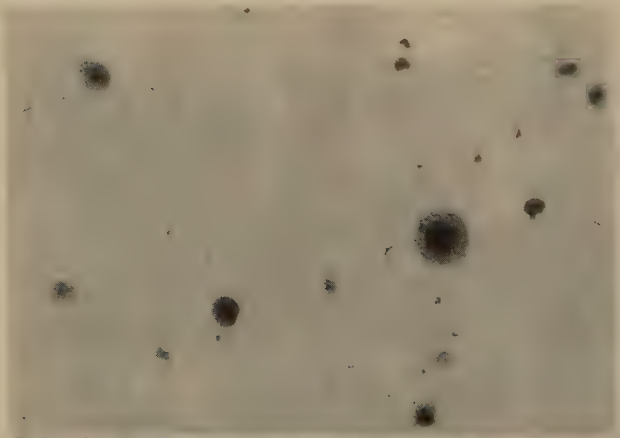

Bild 6: Hochgradige Ausbreitungssteigerung bei einem Patienten mit M. Werlhof - 4 Tage vor der Splenektomie. Fall S.E.
Vergr. 600 x

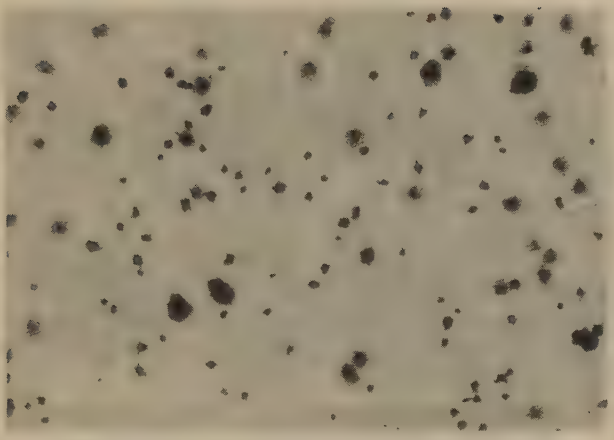

Bild 7: Starke Ausbreitungshemmung bei dem selben Patienten - 3 Tage nach der Splenektomie;
Vergr. 600 x

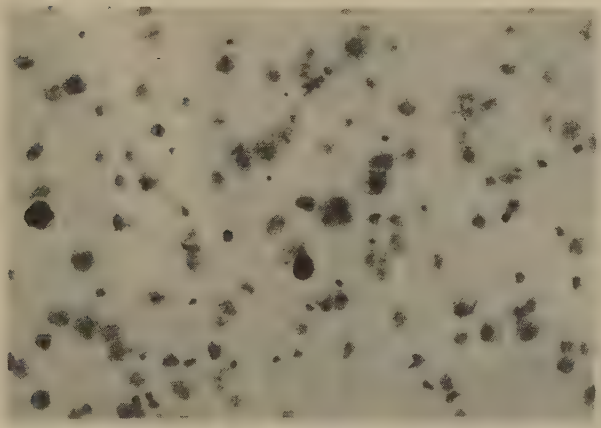

Bild 8: 4 Wochen nach der Splenektomie hat sich das Ausbreitungsbild bei dem Patienten S.E. annähernd normalisiert;
Vergr. 600 x

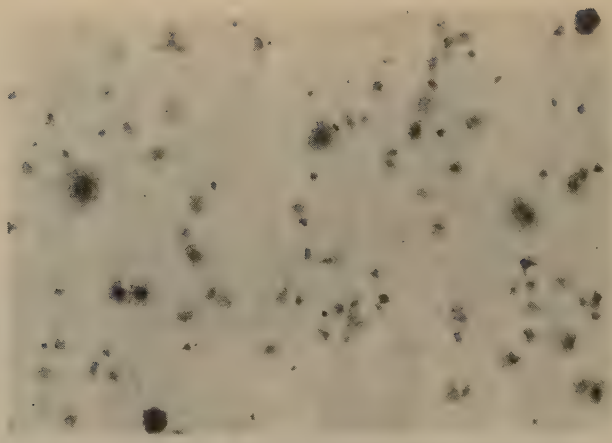

Bild 9: Erhebliche Vermehrung der Übergangsformen bei einer Patientin (R.M.) mit einer - vermutlich durch langjährige Strahlenexposition - erworbenen Thrombozytopathie; Vergr. 6oo x

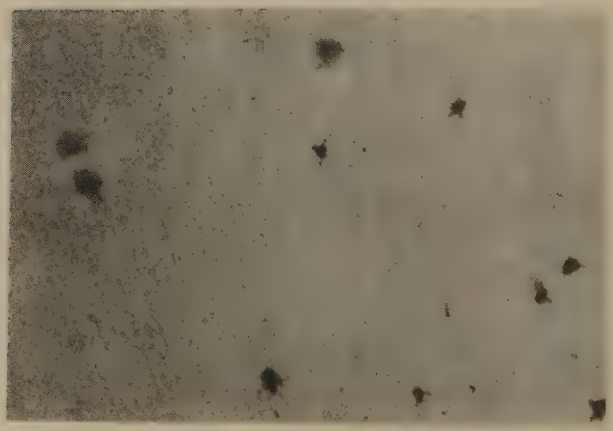

Bild 1o: Hochgradige Ausbreitungshemmung bei einer Patientin (K.A.) mit Thrombozytopathie-Verdacht. Partikuläre Verunreinigungen des Präparates. Vergr. 6oo x

Ich danke Herrn Professor Dr.med.Walther Pribilla
für die Überlassung des Themas und für sein unermüdliches Interesse an dem Fortgang dieser Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Heinrich Rumpeltes, wurde am 2.4.1943 als Sohn des Landwirts Mathias Rumpeltes und seiner Ehefrau Anna, geb. Polz, in Ragendorf (Rajka) in Ungarn geboren.
Als Volksdeutsche mußten wir Ungarn im Mai 1946 verlassen. Meine Eltern leben seitdem in Ufhausen (Hessen).
Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Ufhausen, anschließend das Wigbert - Gymnasium in Hünfeld, wo ich im Februar 1962 mit dem Abitur abschloß.
Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/L. Nach dem Physikum setzte ich vom Wintersemester 1964/65 an mein Studium an der Freien Universität Berlin fort. Am 23.März 1968 legte ich in Berlin das medizinische Staatsexamen ab. Am 12.Februar 1969 nahm ich in Berlin mit Erfolg an der Prüfung für das amerikanische medizinische Examen (ECFMG examination) teil.
Auf Grund der Neufassung der Ärzteordnung vom Juli 1969 erhielt ich am 1.Januar 1970 die vorzeitige Approbation als Arzt. Seitdem bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Neurochirurgischen Klinik im Klinikum Steglitz tätig.
Ich bin seit 2 Jahren verheiratet und Vater einer Tochter.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 31 88 85